

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Oftalmología y Otorrinolaringología



TESIS DOCTORAL

Influencia del tratamiento farmacológico hipotensor ocular en la flora bacteriana conjuntival

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

José Luis Urcelay Segura

Directores

Carlos Cortés Valdés
José Manuel Ramírez Sebastián

Madrid, 2016

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA VISIÓN

DEPARTAMENTO DE OFTALMOLOGÍA Y ORL



**INFLUENCIA DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO HIPOTENSOR OCULAR
EN LA FLORA BACTERIANA CONJUNTIVAL**

JOSÉ LUIS URCELAY SEGURA

Madrid, 2015

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA VISIÓN

DEPARTAMENTO DE OFTALMOLOGÍA Y ORL



**INFLUENCIA DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO HIPOTENSOR OCULAR
EN LA FLORA BACTERIANA CONJUNTIVAL**

JOSÉ LUIS URCELAY SEGURA

DIRECTORES DE LA TESIS DOCTORAL

DR. CARLOS CORTÉS VALDÉS

PROF. JOSÉ MANUEL RAMÍREZ SEBASTIÁN

Madrid, 2015

Madrid, 20 de mayo de 2015

D. José Manuel Ramírez Sebastián, Catedrático de Oftalmología de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid y Subdirector del Instituto de Investigaciones Oftalmológicas Ramón Castroviejo. Como Director de la Tesis Doctoral titulada "Influencia del Tratamiento Farmacológico Hipotensor sobre la flora bacteriana conjuntival, realizada por D. José Luis Urcelay Segura; considera que:

Revisado el trabajo de investigación, el Doctorando posee un amplio conocimiento del estado actual de su tema de investigación como demuestra en la introducción del mismo.

La hipótesis del trabajo planteada como que la instilación repetida y crónica de fármacos hipotensores por vía tópica ocular modifica las características habituales de la flora bacteriana conjuntival, es motivo del desarrollo de una nueva investigación original y de innegable interés.

Los objetivos planificados como uno de tipo general en el que se analizan las características de la flora bacteriana conjuntival en ojos glaucomatosos o hipertensos y sometidos a tratamiento crónico mediante la instilación de fármacos hipotensores tópicos y otros secundarios dan lugar a la realización de un trabajo bien planificado y metodológicamente correcto en todos sus aspectos tanto clínicos como estadísticos.

Los resultados permiten un conocimiento original de cómo es la influencia con sus variables del tratamiento tópico hipotensor a largo plazo sobre la flora bacteriana de la conjuntiva, situación de innegable importancia para la aplicación de la clínica diaria con aportación de nuevos y originales datos sobre la prevención de la infección ocular.

La discusión de los resultados es amplia y pone de manifiesto el valor de los nuevos datos que se concretan en unas conclusiones concisas, bien definidas y acordes con los objetivos previamente planteados.

La bibliografía es extensa y puesta al día correctamente. Por todo ello, considero que se trata de un trabajo original de gran valor científico que abre paso a nuevas vías de trabajo.



Fdo. José Manuel Ramírez Sebastián

INFORME DEL DIRECTOR DE TESIS DOCTORAL

D. CARLOS CORTÉS VALDÉS, Profesor Titular de Oftalmología de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid y Jefe del Departamento de Oftalmología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid, como Director de la Tesis Doctoral titulada “INFLUENCIA DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO HIPOTENSOR OCULAR EN LA FLORA BACTERIANA CONJUNTIVAL, realizada por D. José Luis Urcelay Segura:

El trabajo titulado “INFLUENCIA DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO HIPOTENSOR OCULAR EN LA FLORA BACTERIANA CONJUNTIVAL”, realizado bajo mi dirección por D. José Luis Urcelay Segura, supone un trabajo de investigación con un objetivo original y bien definido.

El desarrollo del trabajo es metodológicamente correcto, tanto en los criterios de selección, como en la clasificación de los grupos de estudio y en el análisis estadístico. Los resultados, correctamente expuestos, permiten un conocimiento exhaustivo de múltiples variables del tratamiento tópico hipotensor sobre la flora bacteriana conjuntival, de interés además por su repercusión en la práctica oftalmológica clínica. Estos resultados suponen una aportación científica nueva y original,

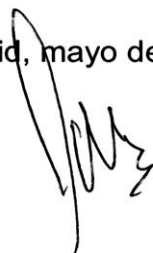
La discusión de los resultados obtenidos es profunda y basada en una amplia serie de publicaciones relacionadas con el tema.

Finalmente, cabe destacar por su rigor, la valoración realizada por el autor en relación a las aportaciones que ofrece el estudio, las limitaciones en relación con el tipo de población analizada, y las vías colaterales de investigación que abren los resultados obtenidos.

Finalmente, las conclusiones son claras, concisas, adecuadas a los resultados y perfectamente coexionadas con los objetivos expuestos.

En conjunto, se trata de un trabajo de gran interés, con aportaciones fundadas y novedosas, lo que permite una muy buena valoración global de la Tesis y abre nuevos caminos en la investigación sobre el tema.

Madrid, mayo de 2015



Carlos Cortés Valdés

A Beatriz, Jone, Iñaki y Amaia

...cariño, fuerza, complicidad, risas. No puede haber mejor equipo.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo es sólo un paso más en la prolífica actividad científica que ha desarrollado la doctora María Elisa Fernández Rubio en el Instituto Oftálmico del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Tengo que agradecerle, además de su papel básico en este proyecto, su infatigable y estimulante labor como responsable de la Sección de Microbiología de nuestro Departamento.

Gracias al doctor Carlos Cortés, no sólo por su dirección, sino por su constante empuje y apoyo para arrancar y avanzar en el proyecto.

Debo agradecer la ayuda y el apoyo del profesor José Manuel Ramírez. Su alto grado de conocimiento y experiencia han quedado patentes en cada una de nuestras entrevistas.

Un trabajo de esta envergadura requiere la colaboración de un gran número de personas del entorno diario. Gracias a mis compañeros del Departamento de Oftalmología, a todo el personal del Instituto Oftálmico y muy especialmente al equipo del Archivo de Historias Clínicas (Marisa Bermejo, Toñi del Fresno, Beatriz Venegas). Creo que durante dos años, temblaban cada vez que escuchaban mis zuecos descendiendo por la escalera.

Es de justicia reconocer y agradecer la ayuda prestada por los médicos residentes del departamento; gracias a todos, pero muy especialmente a Francisco Javier Alcantud, Irene Blanco, María Bové, Diana Fuentes, Lizete Martínez, Sara Miraflores, Alejandra Oteiza, Pilar Rojas y Fiorella Salvador. Mi agradecimiento también para Jose María Bellón por su experto asesoramiento en el análisis estadístico del estudio.

No puedo dejar de mencionar la inestimable ayuda de la doctora Teresa Cuesta. Su labor de documentación y sus brillantes ideas han hecho mucho por este trabajo.

Quiero agradecer también, con especial orgullo, la valiosa colaboración de Jone Urcelay (estudiante de Grado en Biotecnología) a la hora de confeccionar tablas y esquemas.

Finalmente, unas gracias muy emotivas y más que justificadas a mi familia. A mis padres, que hicieron lo más difícil y supieron encauzarnos de modo inmejorable. Aita, allá donde esté, no dejará pasar esta noticia sin escribir una brillante crónica. A Josu y Virginia, con la satisfacción que supone verles siempre orgullosos de su hermano mayor.

Jose María Ibáñez, un ejemplo de sabiduría y generosidad, me honró con su amistad y como en todo, como siempre, estuvo a mi lado en este proyecto.

Y un recuerdo muy cariñoso para Juan, Rafa y Javi con quienes tuve la satisfacción de compartir nuestros inicios en este maravilloso mundo de la Medicina.

Mi deseo es que esta Tesis esté a la altura que merecen todos aquellos que, de un modo u otro, han colaborado para hacerla posible.

Sólo espero no defraudarles.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS POR ORDEN ALFABÉTICO

-AA:	Alfa-adrenérgico
-AAO:	American Academy of Ophthalmology
-AEMPS:	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
-ASCRS:	American Society of Cataract and Refractive Surgery
-BAK:	Benzalkonium chloride (Cloruro de Benzalconio)
-BB:	Beta-bloqueante
-BUT:	Tear Break Up Test (Tiempo de rotura de la película lagrimal)
-CIGTS:	Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study
-cm:	Centímetro
-CO2:	Dióxido de carbono
-DE:	Desviación estándar
-DP:	Derivado de las prostaglandinas
-EDTA:	Ácido etildiaminotetraacético
-EP:	Endoftalmitis postoperatoria
-ESCRS:	European Society of Cataract and Refractive Surgeons
-EVS:	Endophthalmitis Vitrectomy Study
-FDA:	Food and Drug Administration

-GCS:	Glaucoma crónico simple / Glaucoma primario de ángulo abierto
-GPE:	Glaucoma pseudoexfoliativo
-gr:	Gramo
-h:	Hora
-HTA:	Hipertensión arterial
-HTO:	Hipertensión ocular
-IAC:	Inhibidor de la anhidrasa carbónica
-ICE:	Irido-corneo-endotelial
-Ig:	Inmunoglobulina
-IL:	Interleucina
-IMC:	Índice de masa corporal
-kg:	Kilogramo
-l:	Litro
-mg:	Miligramo
-min:	Minuto
-mmHg:	Milímetros de mercurio
-N:	Tamaño muestral
-NS:	No significativo
-OD:	Ojo derecho

-OHTS:	Ocular Hypertension Treatment Study
-OI:	Ojo izquierdo
-p:	Nivel de significación
-PIO:	Presión intraocular
-PPAA:	Principios activos
-PQ:	Polyquad
-PVE:	Presión venosa episcleral
-RFE:	Real Farmacopea Española
-SCN:	Staphylococcus caagulasa neagtivo
-SECOIR:	Sociedad Española de Cirugía Ocular Implanto-Refractiva
-SEO:	Sociedad Española de Oftalmología
-SERV:	Sociedad Española de Retina-Vítreo
-Spp:	Species (Especies)
-UFC:	Unidad Formadora de Colonias
-VEGF:	Vascular Endothelial Growth Factor (Factor de Crecimiento Endotelial Vascular)
-Vs:	Versus
-µl:	Microlitro

1. RESUMEN.....	2
2. ABSTRACT.....	6
3. INTRODUCCIÓN.....	10
4. JUSTIFICACIÓN. HIPÓTESIS. OBJETIVOS.....	78
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	82
6. RESULTADOS.....	102
7. DISCUSIÓN.....	178
8. CONCLUSIONES.....	216
9. BIBLIOGRAFIA.....	218
10. ANEXOS	
I. RELACIÓN DE TABLAS.....	248
II. RELACIÓN DE FIGURAS.....	250

RESUMEN

INTRODUCCIÓN:

La flora bacteriana conjuntival desempeña un papel muy relevante en la patogenia de la endoftalmitis postoperatoria. Esta complicación, aunque es infrecuente, tiene una gran importancia dadas sus graves consecuencias sobre la función visual. El conocimiento de las características de la población bacteriana puede permitir establecer tanto valoraciones de riesgo individualizado como terapias profilácticas adaptadas al perfil específico de cada caso.

En la situación particular del ojo con glaucoma este hecho adquiere una significación especial por varios factores, a menudo coexistentes: la alteración del complejo película lagrimal-superficie ocular, la habitual necesidad de instilación tópica de fármacos hipotensores de manera crónica, la posible existencia de una conjuntiva alterada por procedimientos quirúrgicos previos incluida la existencia de una ampolla de filtración y, finalmente, la grave repercusión de una contaminación bacteriana sobre un ojo operado de glaucoma.

La alteración crónica de la superficie ocular es frecuente en pacientes con glaucoma. La instilación repetida y mantenida de colirios hipotensores, cuyos principios activos y conservantes pueden alterar la película lagrimal y dar lugar a modificaciones histológicas de la conjuntiva, puede reducir la capacidad de defensa del ojo frente a la agresión bacteriana.

El propio procedimiento de aplicación repetida de las gotas puede suponer un riesgo de contaminación, dadas las limitaciones que muchos pacientes presentan para su instilación, las insuficientes medidas higiénicas que se adoptan para estas maniobras y, por tanto, la posibilidad de inocular gérmenes procedentes de los propios envases o los tejidos perioculares.

En el caso de ojos previamente intervenidos mediante cirugía filtrante, la alteración estructural que se ocasiona en la conjuntiva supone, por un lado, una mayor vulnerabilidad de la misma a la colonización bacteriana (al alterarse la capa de mucina protectora) y, por otro lado, un mayor riesgo de penetración a través de un tejido más permeable, con el consiguiente riesgo de blebitis y endofalmitis. A diferencia del riesgo de EP tras otros procedimientos como la cirugía de catarata, muy limitados en el tiempo, la posibilidad de endotalmitis tras cirugía filtrante se mantiene indefinidamente en el tiempo, hecho que se demuestra por la alta proporción de EP tardías que se describe tras los procedimientos filtrantes.

JUSTIFICACIÓN:

El ojo con glaucoma presenta una serie de características que lo hacen más vulnerable a la agresión bacteriana. Conocer cuáles de los posibles factores que se dan en un ojo con glaucoma pueden suponer una mayor probabilidad de presencia de gérmenes patógenos resulta de gran interés a la hora de definir perfiles de riesgo y establecer protocolos de profilaxis.

Hasta el momento, no disponemos de estudios con series lo suficientemente amplias como para conocer si la existencia de un glaucoma se relaciona con un perfil particular de flora bacteriana conjuntival. Tampoco se ha podido

demostrar el efecto del tratamiento tópico hipotensor ni sus múltiples variables sobre esta flora bacteriana.

El motivo de este trabajo es estudiar la influencia del tratamiento tópico hipotensor por vía tópica ocular sobre la flora bacteriana conjuntival.

MATERIAL Y MÉTODO:

Estudio retrospectivo, transversal, de series de casos y comparación de series de casos.

Se seleccionó un grupo de estudio de 573 pacientes diagnosticados de glaucoma o hipertensión ocular, sometidos a tratamiento tópico hipotensor, que precisaron tratamiento quirúrgico, entre julio de 2005 y julio de 2013. En la muestra se incluían tanto pacientes intervenidos previamente como no intervenidos, por lo que fueron divididos atendiendo a este concepto. También se realizaron diferentes subgrupos según el tipo de glaucoma, tiempo de permanencia bajo tratamiento tópico o características del tratamiento hipotensor como: grupos farmacológicos pautados, cantidad estimada de BAK y número de gotas, de envases o de principios activos instilados.

Finalmente, se incluyó un grupo independiente de 70 pacientes a los que se interrumpió la aplicación de colirios con BAK, mediante su sustitución por presentaciones libres de conservantes.

Como grupo control, se incluyeron 12.930 pacientes que consecutivamente, y a lo largo de los mismos 8 años, fueron estudiados en el proceso de una intervención programada de cataratas, no diagnosticados de glaucoma y no sometidos a tratamiento tópico crónico.

RESULTADOS:

La edad media del grupo de pacientes en tratamiento hipotensor (70,34 años) fue menor que la del grupo control (73,65 años). Se estudiaron, describieron y compararon las principales comorbilidades existentes en ambos grupos.

El grupo de estudio, sometido a tratamiento tópico hipotensor, presentó una mayor prevalencia de cultivos estériles, así como una reducción de cultivos positivos para *Corynebacterium xerosis*, *Staphylococci coagulasa negativos*, *Propionibacterium*, el grupo de otros bacilos Gram positivos y *Streptococci no pneumoniae*.

Al analizar la influencia de las distintas variables del tratamiento sólo se observaron reducciones en la prevalencia de *Corynebacterium xerosis* y SCN en relación con el incremento del número de gotas o de principios activos aplicados. En relación con el tiempo de mantenimiento del tratamiento tópico (se señalaron puntos de corte a 3, 12 y 18 meses), no se demostraron diferencias significativas salvo una reducción en la prevalencia de *Corynebacterium xerosis* observada en el grupo de tratamiento más prolongado.

No se observaron diferencias entre los subgrupos de paciente operados y no operados de glaucoma salvo una tendencia, sin alcanzar significación estadística, a una reducción de la prevalencia de muestras estériles en el grupo de ojos con cirugía filtrante previa.

ABSTRACT

INTRODUCTION:

Conjunctival bacterial flora plays a very important role in the pathogenesis of postoperative endophthalmitis. This complication, although unusual, is very important because of its serious consequences on visual function. The knowledge of bacterial population characteristics may be used to establish both individual risk assessment and prophylactic therapies for each specific case.

In the particular case of the eye with glaucoma, this fact acquires a special significance due to several factors which often coexist: the alteration of the ocular surface and tear film complex; the frequent need of hypotensive drop instillation in a chronic manner; the existence of a conjunctival alteration due to prior surgical procedures, including a bleb; and finally, the serious impact of bacterial contamination on an eye having undergone glaucoma surgery.

Chronic ocular surface disorder is common in patients with glaucoma. Repeated and sustained hypotensive eye drop instillation, whose active ingredients and preservatives can alter the tear film and can lead to histological changes of the conjunctiva, may reduce the ability of the eye to protect itself against bacterial aggression.

The drop instillation process may pose a contamination risk in itself since many patients are limited during instillation and lack the adequate hygiene measures. Hence, repeated drop application may become such risk by inoculating germs from the containers themselves or from periocular tissues.

In eyes previously operated by filtering surgery, structural conjunctiva alteration causes, on the one hand, an increased vulnerability to bacterial colonization (due to the alteration of the protective mucin layer) and, on the other hand, an increased risk of penetration through a permeable tissue, thus possibly resulting in blebitis and endophthalmitis. As opposed to postoperative endophthalmitis risk after other procedures such as cataract surgery, which are very limited in time, the likelihood of endophthalmitis occurring after filtering surgery continues indefinitely in time. This fact is shown in the high proportion of late EP described after filtering procedures.

JUSTIFICATION:

The eye with glaucoma has a number of features that make it more vulnerable to bacterial attack. Knowing which of these factors can increase the presence of pathogenic germs is very useful in order to define risk profiles and establish prophylaxis protocols.

Hitherto, there are no studies with series large enough as to determine whether the existence of glaucoma is related to a specific profile of conjunctival bacterial flora. Moreover, the effect of topical hypotensive treatment and its multiple variables on this bacterial flora has not been proven either.

The purpose of this work is to study the impact of topical ocular hypotensive treatment on the conjunctival bacterial flora.

MATERIALS AND METHODS:

Retrospective, cross-sectional, case-series and comparative case -series

A study group of 573 patients diagnosed with glaucoma or ocular hypertension was selected. All patients submitted to hypotensive topical treatment who had required surgical treatment between July 2005 and July 2013 were included.

The sample comprised both patients who had undergone prior surgery and those who had not. Therefore they were divided into subgroups according to this criterion. Subgroups were also different depending on the type of glaucoma, the length of time under topic treatment and the characteristics of said treatment such as: pharmacological groups, amount of BAK, sum of drops and number of containers or active ingredients instilled.

Finally, a separate group of 70 patients who stopped applying eye drops with BAK, and replaced them for free preservatives, was also included.

As a control group, 12.930 patients were attached consecutively along the same eight years to be studied in the process of programmed cataract intervention. These patients had neither a diagnosis of glaucoma nor a chronic topical treatment.

RESULTS:

The average age of the group of patients with hypotensive treatment (70.34 years) was lower than that of the control group (73.65 years). We also studied, described and compared the main existing comorbidities in both groups.

The study group with topical hypotensive treatment presented a higher prevalence of infertile culture and a reduction of positive bacterial cultures for *Corynebacterium* xerosis, coagulase-negative *Staphylococci*,

Propionibacterium, the other group of Gram positive bacilli and Streptococci pneumoniae.

While analyzing the influence of different treatment variables, reductions in the prevalence of Corynebacterium and SCN were only detected when related to the increase in the number of drops or active principles applied. Regarding the length of the topical treatment (cutting points at 3, 12 and 18 months were noted), no significant differences were demonstrated, except for a reduction in the prevalence of Corynebacterium xerosis observed in the longer-treatment group.

No differences between subgroups of patients with glaucoma surgery and those without glaucoma surgery were observed, except for a trend, though not statistically significant, towards the reduction in the prevalence of sterile samples in the group of eyes with previous filtering surgery.

INTRODUCCIÓN

La existencia de gérmenes en la superficie ocular, el peligro que suponen en la frecuente patología infecciosa ocular y las consecuencias devastadoras de la endoftalmitis postoperatoria han sido objeto de estudio desde los inicios de la Oftalmología moderna.

Félix Lagrange escribe en su Compendio de Oftalmología de 1897 (Lagrange F, 1903), en referencia a las conjuntivitis: *“Existe una primera clase de microbios, cuya transmisión se efectúa de mucosa a mucosa y que se multiplican sobre la conjuntiva sin traumatismo previo, sin necesidad de ninguna otra causa; estos microbios son patógenos por sí mismos, su sola presencia basta para constituir las conjuntivitis. La segunda categoría comprende los microbios que se hospedan habitualmente en la conjuntiva, pero que no proliferan en ella sino bajo la influencia de condiciones generales o locales aún mal determinadas. La tercera clase comprende los microbios que no producen inflamación de la conjuntiva sino cuando el terreno les ha sido preparado por una inflamación anterior”*. Y añade: *“Pero los límites que separan estas tres clases son aún algo confusos el papel que desempeña el estado general del sujeto, la influencia del terreno...”*.

La necesidad de identificar y eliminar las bacterias perioculares antes de la cirugía ocular se ha mantenido constante a lo largo de los años. P. Romer señala (Romer P, 1932) en su Tratado de Oftalmología de 1932: *“Antes de la operación de la catarata, debe practicarse un examen bacteriológico de la conjuntiva, aunque esté en condiciones que parezcan normales”* y añade más adelante: *“... la delicadeza del globo ocular y de alguno de sus anejos no*

permite el empleo de antisépticos enérgicos que podrían dañar su integridad; sin embargo esta prohibición no excluye el deber de procurar la máxima desinfección posible del campo operatorio...". La imagen de los originales de estas dos ediciones clásicas se muestra en la Figura 1.

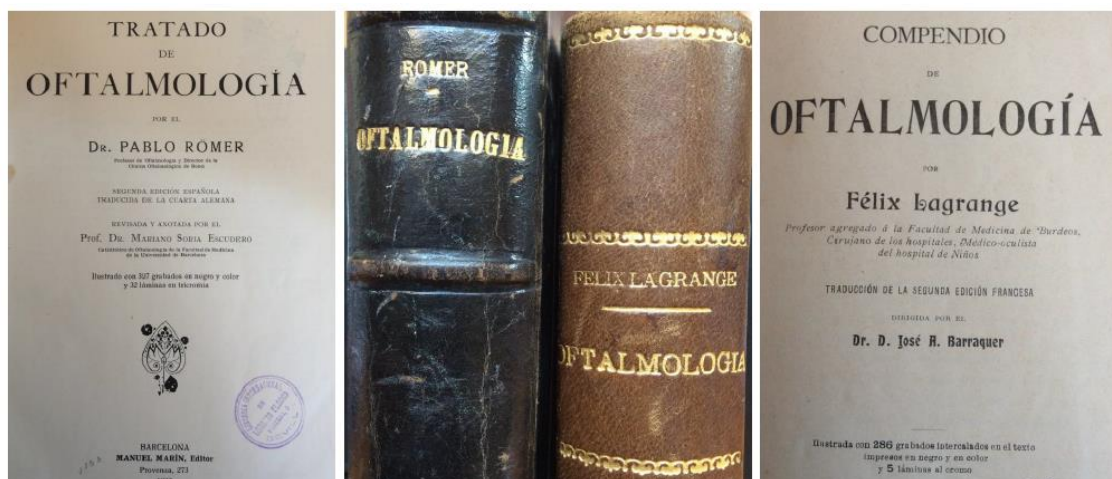


Figura 1. Tratados de Oftalmología. F. Lagrange y P. Romel

Lawson (1898) confirma la existencia de microorganismos colonizando la superficie ocular (Lawson A, 1898). Esta flora conjuntival normal es variable, inestable y su presencia es habitualmente bien tolerada por los tejidos oculares. Esta característica dinámica de la población de microorganismos colonizadores está relacionada con diversos factores: geográficos, climáticos, perioculares, enfermedades sistémicas, edad, sexo o hábitos de conducta, cada vez mejor conocidos, que influyen en la frecuencia y el tipo de gérmenes responsables.

El ojo y sus anejos presentan un eficaz sistema de defensa frente al contacto continuo con el medio externo y frente a los gérmenes que lo colonizan, que logra que la tasa de infecciones espontáneas sea muy baja. Sin embargo, ante cualquier factor que altere ese sistema protector, esa misma flora habitual puede ser responsable del desarrollo de un proceso infeccioso.

La endoftalmitis postquirúrgica (EP) supone una complicación rara, pero de enorme gravedad, tras cualquier procedimiento quirúrgico ocular. La flora conjuntival saprófita puede desempeñar un papel principal en la infección postoperatoria. Con objeto de reducir la población de microorganismos capaces de provocar infección, es una práctica generalizada el uso de tratamientos profilácticos entre los que se incluye la aplicación de fármacos antibióticos. Dado que la posibilidad de aplicar un tratamiento individualizado en función de los microorganismos presentes en el momento de la intervención es prácticamente inviable, lo habitual es seguir pautas generales o guías de tratamiento preestablecidas. Puesto que la flora conjuntival puede desempeñar un papel principal en la infección postoperatoria, resultaría conveniente conocer sus características para poder aplicar una profilaxis antibiótica más específica. Sería de gran interés conocer si se dan en el paciente características locales (oculares o perioculares), sistémicas (comorbilidades) o epidemiológicas (edad, sexo), que puedan suponer un mayor riesgo de colonización bacteriana. Asimismo, resultaría importante conocer el tipo de germen, potencialmente patógeno, más probable colonizador de la conjuntiva en ese perfil de paciente. Estos datos podrían permitir establecer el nivel de riesgo de infección y con ello la intensidad de la profilaxis y, muy especialmente, la selección de una profilaxis antibiótica óptima.

Los pacientes con glaucoma presentan un especial interés ya que suelen estar sometidos a tratamientos tópicos, habitualmente múltiples, de forma crónica. Esto supone la necesidad de una manipulación repetida y la exposición de la superficie ocular al contacto mantenido con diferentes principios activos y conservantes que modifican la película lagrimal y los tejidos oculares.

1. MECANISMOS DE DEFENSA DEL OJO ANTE LA INFECCIÓN

El ojo dispone de distintos tipos de mecanismos de defensa para evitar la colonización por microorganismos patógenos: estructurales, físico-químicos, inmunitarios y microbiológicos. La integridad estructural de los párpados, su movimiento, la existencia de un epitelio conjuntival y corneal intactos, la película lagrimal con sus sustancias antimicrobianas específicas y no específicas y la flora bacteriana conjuntival son todos ellos importantes factores para la defensa externa del ojo (McClellan, 1997).

Entre los estructurales destacan los párpados y el parpadeo con su efecto múltiple de protección ante agentes externos: distribuyen la lágrima, impiden la desecación y facilitan la expulsión de partículas. Esta barrera estructural se completa con la conjuntiva, esclera y córnea, todo ello suplementado con un fenómeno continuado de descamación epitelial que favorece la eliminación de gérmenes adheridos y células infectadas.

La película lagrimal presenta asimismo un múltiple perfil de defensa. Por un lado, defensa estructural y físico-química: efectúa una constante labor de dilución, arrastre y limpieza; contiene sustancias antibacterianas (lisozima, betalisisina, lactoferrina); se opone a la capacidad de muchos patógenos de unirse al epitelio corneal gracias a la presencia de la capa externa de mucina. Por otro lado, una defensa inmunológica mediada por la presencia de diferentes inmunoglobulinas (IgA, IgE, IgG, IgM) y complemento. Los mecanismos inmunitarios celulares están representados por el tejido linfoide

asociado a la conjuntiva, de localización sub-epitelial en la conjuntiva y por macrófagos y células de Langerhans presentes en la córnea.

Por último, la propia flora que coloniza habitualmente las estructuras externas ejerce un efecto inhibitorio, ya que, al ocupar ese nicho ecológico, impide la colonización por otros gérmenes patógenos; compiten por los nutrientes y liberan sustancias antibacterianas (McClellan, 1997). Esta flora está constituida por gérmenes (bacterias y hongos) que asientan de manera transitoria y en número moderado, entre 1 y 10 Unidades Formadoras de Colonias (UFC) por mililitro, y especies como el *Corynebacterium xerosis* que coloniza de forma más permanente en cantidades de cientos de UFC por mililitro. Estos microorganismos podrían comportarse como patógenos oportunistas, en condiciones particulares como estados de inmunodepresión local o sistémica, uso de lentes de contacto, traumatismo con alteración estructural de la pared ocular o intervención quirúrgica (Nassif KF, 1996) (Vallas V, 1999) (Fresnadillo-Martínez MJ, 2006) (Pérez-Santonja JJ, 2006).

Una revisión publicada en 2013 analizó diferentes trabajos sobre el perfil proteico de la lágrima en ojos sometidos a tratamiento para el glaucoma (Von Thun und Hohenstein-Blaul N, 2013). Varios de ellos demostraron la secreción incrementada de citoquinas proinflamatorias como respuesta al tratamiento hipotensor o específicamente a la terapia con derivados de las prostaglandinas (Malvitte, 2007) (Wong T, 2011) (Lopilly Park HY, 2012).

Muchos de los resultados sugieren que en el caso del glaucoma, existe una activación de vías de la inflamación relacionadas con la enfermedad o inducidas por su tratamiento (Von Thun und Hohenstein-Blaul N, 2013).

2. ENDOFTALMITIS POSTOPERATORIA.

2.1. ENDOFTALMITIS POSTOPERATORIA. CONCEPTO.

La EP es la reacción inflamatoria de los fluidos y tejidos intraoculares que aparece como consecuencia de la colonización intraocular que se produce después de un procedimiento quirúrgico.

El paso de gérmenes al espacio intraocular durante el acto quirúrgico es un hecho frecuente, sin que ello conlleve un proceso infeccioso. Así, durante una intervención de catarata, se produce una entrada de bacterias en la cámara anterior en el 29 al 43% de los casos. El desarrollo de una EP dependerá del tipo y virulencia del germen, el número de microbios inoculados y el estado inmunitario del paciente (Sherwood DR, 1989) (Dickey J, 1991) (Gil A, 1995) (Montan PG, 1998) (Arias-Puente A, 2006).

La fisiopatología de la infección postquirúrgica no es conocida con certeza a pesar del enorme número de intervenciones quirúrgicas (y muy especialmente de cirugía de la catarata) que se realizan. Existen varios mecanismos posibles para el desarrollo de una EP. La explicación más ampliamente aceptada es que la EP se produce por la inoculación de una bacteria en el espacio intraocular bien durante o inmediatamente después de la intervención. Su lugar de origen puede ser la conjuntiva, la película lagrimal o los párpados (Allen HF, 1974) (Speaker MG, 1991) (Ariyasi RG, 1993) (Bannerman TI, 1997) (Liesegang TL, 2001) (Masket S, 2005). Speaker demostró, mediante análisis genéticos, que en un 82% de los casos de EP hay una relación entre la flora bacteriana

externa y las bacterias aisladas en el vítreo (Speaker MG, 1991), hecho que ya había sido referido con anterioridad por Walker y Claone (Walker CB, 1986).

Este origen ha podido ser corroborado por la similitud encontrada entre los microorganismos responsables de las infecciones y los aislados en la superficie ocular del mismo ojo (Bannerman TI, 1997).

2.2. INCIDENCIA DE LA ENDOFTALMITIS POSTOPERATORIA

La incidencia de endoftalmitis tras cirugía intraocular se ha mantenido siempre en valores relativamente bajos. No obstante, su importancia radica no tanto en su frecuencia como en sus efectos, con frecuencia devastadores (Brod RD, 1993).

En los años noventa varios estudios confirmaron cifras de prevalencia por debajo del 0,1% (Kattan HM, 1991) (Javitt JC, 1991), con valores de 0,093% en el trabajo de Aaberg (Aaberg TM, 1998). En el primer lustro de este siglo los datos de prevalencia oscilan entre el 0,05 y el 0,53% (Flynn HW, 2004) (Wong T, 2004) (Jensen MK, 2005) (Miller JJ, 2005) (Soriano ES, 2005) (Taban M, 2005) (Lundstrom M, 2007).

En los estudios publicados entre 2000 y 2003, se observó un incremento de la incidencia (0,265%), en comparación con los encontrados en las décadas previas (Taban M, 2005). En sentido contrario a esta tendencia, un estudio prospectivo de pacientes intervenidos de catarata en Suecia (Lundstrom M, 2007) durante el periodo 2002-2004, observó una incidencia de EP del 0.05%. La pauta de profilaxis de ese estudio incluía un tratamiento antiséptico con

clorhexidina y una inyección intracameral de cefuroxima al final de la intervención; no se administraba tratamiento antibiótico pre ni post operatorio. La magnitud de este estudio (225.471 cirugías de catarata) y sus amplios criterios de inclusión permiten asumir que el espectro bacteriano responsable de esas EP representa la resistencia a cefuroxima en los pacientes de ese entorno. Una revisión, realizada en Florida (USA), sobre casos intervenidos desde 2002 hasta 2009, encontró una incidencia de EP del 0.028% tras cirugía de catarata (Wykoff CC, 2010).

En lo referente a la tendencia actual, se ha demostrado que durante la última década, la incidencia de la EP tras cirugía de catarata ha decrecido notablemente (Hanscom TA, 2004) (Romero P, 2006) (Lundstrom M, 2007) (ESCRS Endophthalmitis Study Group, 2007) (Yu-Wai-Man P, 2008) (Garat M, 2009) (Díez MR, 2009) (García-Saenz MC, 2010) (Gualino V, 2010) (Anijeet DR, 2010) (Lin M, 2011) (Clark A, 2011) (Stein JD, 2011) (Barreau G, 2012) (Keay L, 2012) (Tan CS, 2012) (Durand ML, 2013) (Shorstein NH, 2013). En la mayoría de estos estudios, los autores atribuyen la disminución en la incidencia a la introducción de la profilaxis quirúrgica con inyección de cefalosporinas en la cámara anterior al final de la intervención quirúrgica (Romero P, 2006) (Lundstrom M, 2007) (ESCRS Endophthalmitis Study Group, 2007) (Yu-Wai-Man P, 2008) (Garat M, 2009) (Díez MR, 2009) (García-Saenz MC, 2010) (Gualino V, 2010) (Barreau G, 2012) (Tan CS, 2012) (Rodríguez-Caravaca G, 2013).

La incidencia de EP es variable según las diferentes técnicas quirúrgicas de extracción de la catarata. Koc y Kattan refieren una incidencia de EP tras extracción extracapsular del cristalino de 0,12% y 0,072% en sendos estudios

realizados en Europa y en EEUU respectivamente (Koc F, 2002) (Kattan HM, 1991). La generalización de la facoemulsificación como técnica de elección, permitió observar una reducción notable de la incidencia de EP con cifras que oscilan en diferentes estudios entre el 0,015% y el 0,3 %. Una de las últimas revisiones publicadas, en 2014 y basada en datos extraídos de Medicare en los Estados Unidos, engloba un total de 2.261.779 pacientes intervenidos de catarata; la incidencia de endoftalmitis, de acuerdo a diferentes niveles de definición del proceso, se estableció entre el 0.06% y el 0.2% (Du D, 2014).

Conocemos también la incidencia de EP tras ciertos procedimientos particulares. En el caso del implante secundario de lente intraocular, los trabajos describen una tasa mayor, entre un 0,2 y un 0,36% (Norregaard JC, 1997) (Javitt JC, 1994) (Somani S, 1997) (Aaberg TM, 1998).

La cirugía antiglaucomatosa presenta un riesgo incrementado de infección postoperatoria. Un estudio comparativo encontró mayor frecuencia de endoftalmitis tras cirugía de glaucoma que tras cirugía de catarata (0,124% Vs 0,082%) (Aaberg TM, 1998). También Katz y Wolner describen en sendos trabajos cifras de prevalencia de EP tras cirugía de glaucoma del 0,1% (Katz LJ, 1985) (Wolner B, 1991). Pero hay que reseñar que estos datos se refieren a la infección postoperatoria precoz, que supone una minoría de las infecciones post cirugía de glaucoma. Es un hecho conocido que la gran mayoría de estas EP son tardías: tan sólo el 19% ocurre en las primeras 4 semanas (Lehman OJ, 2000) (Poulsen EJ, 2000). En caso de infección de la ampolla de filtración o pérdida de la barrera entre la superficie ocular y el espacio intraocular, la incidencia de EP alcanza valores de 0,2-0,7% (Katz LJ, 1985) (Wolner B, 1991). La aplicación tópica de antimetabolitos durante la cirugía de glaucoma

es, asimismo, un reconocido factor de incremento del riesgo de EP (Mandelbaum S, 1985) (Higginbotham EJ, 1996) (Wallin O, 2013).

La tasa de EP tras queratoplastia es también superior a la encontrada tras cirugía de catarata. Wykoff et al describen un 0.108% de endoftalmitis tras trasplante de córnea frente a un 0.028% tras cirugía de catarata, en una serie estudiada entre 2002 y 2009 (Wykoff CC, 2010). En el mismo sentido, se han publicado en 2014 los resultados sobre una población de 18.083 pacientes sometidos a este tipo de intervención, con una frecuencia de EP entre un 0.11% y un 1.05%, superior a la encontrada en un grupo control de cirugía de catarata (Du D, 2014).

Tras vitrectomía vía pars plana, la revisión realizada por la Sociedad Española de Retina Vítreo (SERV) indica que la tasa conocida de EP tras vitrectomía realizada con incisiones 20G era baja, establecida entre un 0.018 y un 0.14% (Cohen SM, 1995) (Eifrig CW, 2004). Los autores destacan las discrepancias entre series que describen incidencias de EP significativamente más altas tras la introducción de la técnica de vitrectomía por pequeña incisión (23 y 25G) (Kunimoto DY, 2007) (Scott IU, 2008) y otras revisiones posteriores que cuestionan esa mayor frecuencia (Hu AY, 2009) (Wykoff CC, 2010) (Sociedad Española de Retina Vítreo (SERV), 2011).

La posibilidad de endoftalmitis tras inyección intraocular es bien conocida. Se describió hace largo tiempo al iniciarse los protocolos de la técnica de retinopexia neumática (Domínguez A, 1985) (Eckardt C, 1987). Sin embargo, su importancia se ha visto incrementada en los últimos años con la generalización de protocolos terapéuticos que incluyen inyecciones intravítreas

repetidas. Este hecho ha supuesto un enorme crecimiento del uso de este procedimiento y, por la tanto, del riesgo de aparición de endoftalmitis secundarias. Un trabajo de 2011 encuentra una incidencia de EP tras inyección intravítrea de anti-VEGF, de un 0.02% (Moshfeghi AA, 2011). En general, las tasas referidas de EP tras inyección de antiangiogénicos oscilan entre un 0.029% y un 0,2% (Heier JS, 2006) (Moshfeghi AA, 2008) (SERV, 2011).

2.3. GÉRMEENES RESPONSABLES DE LAS ENDOFTALMITIS POSTOPERATORIAS

En los dos últimos años, se han publicado dos grandes revisiones sobre gérmenes responsables y sensibilidad a antibióticos tras endoftalmitis. En 2013, Schimel et al estudian 448 endoftalmitis diagnosticadas a lo largo de 10 años, y en 2014, Gentile et al, analizan 988 casos ocurridos a lo largo de 25 años. Sin embargo, no se trata específicamente de episodios postoperatorios y los investigadores reconocen la falta de datos clínicos para clasificar los cuadros. Asimismo, los autores destacan la escasez de estudios que identifiquen los gérmenes más habituales y su perfil de sensibilidad a antibióticos como datos indispensables para una adecuada profilaxis (Schimel AM, 2013) (Gentile RC, 2014).

Entre los trabajos que han identificado los gérmenes más frecuentemente responsables de EP, destaca el estudio EVS (Endophthalmitis Vitrectomy Study). En él se analizaron las EP diagnosticadas entre 1990 y 1994, secundarias a cirugía extracapsular de cristalino e implantes secundarios de lente intraocular. El grupo bacteriano *Staphylococci coagulasa negativos* (SCN) fue

identificado en el 68% de los casos, *Staphylococcus aureus* en el 10%, *Streptococcus* spp en el 9%, *Enterococo* en el 2%, otras bacteria Gram-positivas en el 3% y Gram-negativas en el 6% (The Endophthalmitis Vitrectomy Study, 1996).

Wallin et al, en 2013, publican los resultados de un trabajo en el que identifican los gérmenes causantes de endoftalmitis, tanto precoces como tardías, tras trabeculectomía. Cuatro grupos, SCN, *Staphylococcus aureus*, *Streptococci* y bacterias Gram-negativas fueron aislados, prácticamente en la misma proporción, en los episodios precoces. En los tardíos, se modificó el perfil, adquiriendo los *Streptococci* una gran significancia, claramente superior a la del resto de bacterias (Wallin O, 2013), al igual que se observó en la serie de Mandelbraum en los años ochenta (Mandelbaum S, 1985).

3. FACTORES QUE INCREMENTAN EL RIESGO DE ENDOFTALMITIS

El diseño de un estudio dirigido a conocer, de manera definitiva, los factores de riesgo predisponentes para la EP, requeriría incluir a decenas de miles de pacientes, dada su baja incidencia y aparición esporádica, ocasionalmente en brotes. Por ello, la mayoría de los estudios se dirigen, principalmente, a la identificación de flora bacteriana patógena que implique un mayor riesgo de endoftalmitis. En 2013, Cao y colaboradores realizan un meta-análisis dirigido a determinar los factores de riesgo relacionados con la EP tras cirugía de catarata. En él, incluyen 42 estudios que suman un total de 6.686.169 pacientes intervenidos, en los que se produjeron 8.963 casos de endoftalmitis (Cao H, 2013). Como resultado de este meta-análisis, los factores que mostraron una fuerte asociación con el desarrollo de una EP fueron: extracción extra o intracapsular (frente a facoemulsificación), incisión realizada en córnea clara, ausencia de inyección de antibiótico intracamerular, implante de lente intraocular de silicona (frente a otros materiales) y ruptura de la cápsula posterior u otra complicación intraoperatoria.

Un factor de riesgo fundamental, reconocido desde hace mucho tiempo, es la presencia de gérmenes en la superficie ocular y anejos. Este hecho fue confirmado en un estudio realizado en 8.179 pacientes en el que se demostró una reducción significativa de la incidencia de endoftalmitis cuando se posponía la cirugía programada en aquellos pacientes con cultivo

bacteriológico positivo, hasta que la superficie ocular había sido normalizada con antibioterapia tópica (Rummelt W, 1992).

Numerosos trabajos se han centrado en la descripción de otros factores de riesgo vinculados a la EP. En las Tablas 1 y 2 se presenta una clasificación de los mismos, junto con una referencia a las publicaciones orientadas a cada uno de los epígrafes.

Tabla 1. RIESGO DE EP: FACTORES ENDÓGENOS

EDAD	(Norregaard JC, 1997) (Li J, 2004) (West ES, 2005) (Lundstrom M, 2007) (ESCRS Endophthalmitis Study Group, 2007) (Cedrone C, 2008) (Hatch WV, 2009) (Freeman EE, 2010) (Keay L, 2012) (Tan CS, 2012) (Cao H, 2013) (Good WV, 1990) (Wilson FM, 1987) (Wheeler DT, 1992).
SEXO	(Locatcher-Khorazo D, 1972) (Norregaard JC, 1997) (Hatch WV, 2009) (Freeman EE, 2010) (Keay L, 2012) (Sheng Y, 2011) (Tan CS, 2012) (ESCRS Endophthalmitis Study Group, 2007) (Cedrone C, 2008) (West ES, 2005). (Chang DF, 2005) (Narendran N, 2009) (Bell CM, 2009) (ESCRS Endophthalmitis Study Group, 2007) (Wong T, 2004) (Lundstrom M, 2007). (Chang DF, 2008) (Lundström M, 2011) (Stein JD, 2011) (Clark A, 2011) (Fernández-Rubio E, 2013) (Cao H, 2013).
ALTERACIONES OCULARES Y PERIOCULARES	(Herreras JM, 1992) (Kahook MY, 2008) (C, y otros, 2010) (Fahmy JA, 1975) (Schmitz S, 1999) (Nakata K, 2000) (Seal DV, 1995) (Sunaric-Megevand G, 1997) (Kam JK, 2013)
COMORBILIDADES	(Nichols RL, 1991) (Phillips WB, 1994) (Montan PG, 1998) (Desai P, 1999) (Malkoc-Sen E, 2009)

Tabla 2. RIESGO DE EP: FACTORES EXÓGENOS

INGRESO HOSPITALARIO	(Holland GN, 1992) (Bohigian GM, 1999) (Zell K, 2000) (Li J, 2004)
ENTORNO QUIRÚRGICO	(Arsan Ak, 1996) (Starr MB, 1995) (Fresnadillo-Martínez MJ, 2006) (ESCRS Endophthalmitis Study Group, 2007) (Reem RE, 2014).
PREPARACIÓN PREOPERATORIA	(Speaker MG, 1991) (Donnenfeld ED, 1996) (Hughes DS, 1994) (Staudenmaier C, 1997)
MATERIAL	(American Society of Cataract and Refractive Surgery and the American Society of Ophthalmic Registered Nurses., 2007) (Pathengay A, 2012) (Mayer E, 2003) (Vafidis GC, 1984) (Mao LK, 1993) (García-Sáenz MC, 2000) (Kodjikian L, 2005) (Kodjikian L, 2006) (Suzuki T, 2005) (Wejde G, 2005) (ESCRS Endophthalmitis Study Group, 2007) (Dilly PN, 1989) (Cusumano A, 1994) (Ng EW, 1996) (Cao H, 2013) (Arciola CR, 1994) (Montan PG, 1998)
PROCEDIMIENTO	(Garcia-Arumi J, 2007) (Wenzel RP, 1992) (Clark A, 2011) (Keay L, 2012) (Rudnisky CJ, 2014) (Cao H, 2013) (Records RE, 1989) (García-Sáenz MC, 2006) (Al-Mezaine HS, 2009) (Stonecipher KG, 1991) (Williams DL, 1992) (Okada AA, 1994) (Schmitz S, 1999) (Colleaux KM, 2000) (Kumar R, 2001) (Nagaki Y, 2003) (Wong MY, 2004) (Wong T, 2004) (Olson RJ, 2004) (Masket S, 2005) (Taban M, 2005) (Hayashi K, 2014) (Stead RE, 2012) (Carnahan MC, 2014) (Singh A, 2008) (Taban M, 2008) (SERV, 2011) (Laws DE, 1989).
COMPLICACIONES	(Menikoff J, 1991) (Jager G, 1992) (Norregaard JC, 1997) (Zell K, 2000) (Wong T, 2004) (Lundstrom M, 2007) (Kamalarajah S, 2007) (Hatch WV, 2009) (ESCRS Endophthalmitis Study Group, 2007) (Javitt JC, 1991) (Menikoff J, 1991) (Friling E, 2013) (Records RE, 1989) (Cao H, 2013) (Maxwell DP, 1994) (Somani S, 1997) (Wallin T, 2005)

4. RELACIÓN FLORA CONJUNTIVAL-ENDOFTALMITIS

Todos los investigadores coinciden en que la procedencia de las bacterias responsables de la EP puede ser múltiple, incluyendo el aire quirúrgico, el material o instrumental, las soluciones de irrigación y la flora con origen en la piel o las vías respiratorias del equipo humano (Ciulla TA, 2002). Sin embargo, desde 1991, tras el trabajo de Speaker, es conocido que la flora conjuntival representa el principal origen de contaminación bacteriana en la cirugía intraocular (Speaker MG, 1991). Pero fue la publicación de los resultados preliminares del estudio de la ESCRS, en 2006, el hecho que marcó un punto de inflexión sobre este tema. El trabajo valoraba el efecto de los antibióticos reduciendo la incidencia de EP (Barry P, 2006) y permitió aclarar algunas dudas existentes en relación con su uso en la profilaxis quirúrgica (Ciulla TA, 2002).

No se dispone de ningún método profiláctico universal que asegure la ausencia de dicha flora durante la cirugía de la cataratas (Starr MB, 1983) (Ciulla TA, 2002). Existían trabajos sobre la eficacia lograda con solución de povidona iodada en la reducción de la flora, pero faltaban estudios aleatorizados y controlados sobre el efecto de cada uno de los tipos de profilaxis, antiséptica y antibiótica, por separado, en la incidencia de la EP; las series disponibles incluían ambos procedimientos asociados (Ciulla TA, 2002) (Speaker MG, 1991). Estudios de la década de los ochenta comprobaron que la reducción de la flora conjuntival es mayor cuando se asocian antibióticos a la aplicación de povidona iodada (Apt L, 1984) (Isenberger SJ, 1985) (Apt L, 1989).

En la década siguiente, existen dos publicaciones (Gills JP, 1991) (Haut J, 1993) que aseguran la ausencia de casos de EP tras miles de intervenciones de cataratas. En sus series, todos los pacientes son tratados con dos antibióticos cuya suma de actividades cubre todo el hipotético espectro bacteriano de la conjuntiva (Liotet S, 1979) (Walker CB, 1986). Esta pauta de doble terapia antibiótica cubriría del mismo modo, la flora conjuntival aislada en la amplia muestra del estudio de Fernández-Rubio (Fernández-Rubio E, 2009) (Fernández-Rubio ME, 2013). Sin embargo, el protocolo propuesto por Gills fue desaconsejado debido al uso indiscriminado de vancomicina como antibiótico de primera elección, tras confirmarse la aparición de resistencias a dicho antibiótico (Alfonso EC, 1995) (Gordon YJ, 2001). En el estudio de Haut podría quedar en duda la necesidad de tratamiento antibiótico añadido en un gran porcentaje de pacientes, pues la aplicación de povidona iodada, por sí misma, era inefectiva tan sólo para el 20% de las bacterias.

Destaca, en general, la baja prevalencia de estas bacterias patógenas en la conjuntiva de pacientes intervenidos de catarata en todos los estudios publicados (Fahmy JA, 1975) (Rubio, 2006) (Miño-De-Kaspar H, 2009) (Miño-De-Kaspar H, 2009) (Suto C, 2012) (Fernández-Rubio E, 2013) (Fernández-Rubio ME, 2014). Sin embargo, falta mucho por conocer acerca de cuáles son las características clínicas que diferencian a este pequeño porcentaje de pacientes con conjuntivas colonizadas por estas bacterias y nuestra capacidad para identificarlos sigue siendo muy limitada (Miller B, 1977) (Martins EN, 2004) (Bilen H, 2007) (Chen KJ, 2009).

Uno de los grandes avances de la medicina del siglo actual lo constituye el avance en el conocimiento de la microbiota humana. Este término describe la

comunidad de microbios que coloniza un entorno particular, mientras que se utiliza el de microbioma para sus genomas colectivos (Zegans ME, 2014). La microbiota habitual de los párpados y la conjuntiva ha sido ya descrita (Wilcox MD, 2013) y, actualmente, los datos disponibles del Human Microbiome Project permiten la posibilidad de establecer diferencias entre los microbiomas de la población sana y enferma (Pennisi, 2012).

En relación con las características de la flora conjuntival, se ha reconocido un mayor riesgo de EP en caso de presencia de una alta densidad de bacterias conjuntivales, composición polimicrobiana y alto poder patógeno de la misma. En coincidencia con esto, en el EVS se relacionó claramente una peor agudeza visual resultante con el aislamiento, en los casos de EP, de una bacteria causal diferente a SCN (The Endophthalmitis Vitrectomy Study, 1996). A partir de ese momento, múltiples trabajos han profundizado en la patogénesis de la EP bacteriana (Callegan MC, 2002) (Sadaka A, 2012), confirmando el poder patógeno de ciertas bacterias como *Staphylococcus aureus*, SCN, *Streptococci*, *Enterococcus faecalis*, *Bacillus* spp y la mayoría de gérmenes Gram-negativos. El efecto devastador de estas bacteria ha sido confirmado en múltiples estudios posteriores (Scott IU, 2003) (Miller JJ, 2004) (Lundstrom M, 2007) (Chiquet C, 2008) (Chen KJ, 2009) (Major JC, 2010) (Fijl BJ, 2010) (Cornut PL, 2012). Haciendo referencia a una reciente publicación de 2014, las bacterias más comunes responsables de infecciones intraoculares son, según ese trabajo, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomona* spp y *Proteus* spp (Ascencio MA, 2014).

5. CARACTERÍSTICAS DE LA FLORA BACTERIANA CONJUNTIVAL.

PERSISTENCIA

La primera descripción de las características de los cultivos procedentes de la flora conjuntival normal se debe a Keilty y data de 1930 (Keilty RA, 1930). Se ha asumido históricamente que la flora conjuntival de los pacientes es muy variable y dinámica, expresándolo en términos del tipo “*cambia de un día para otro*” (Fahmy JA, 1975) (Dua HS, 1994). Para respaldar este concepto, se ha citado con frecuencia un primer estudio realizado sobre 21 escolares sanos y con escasa flora conjuntival (Allansmith MR, 1969) y un segundo sobre 13 sujetos a los que se realizaron cultivos repetidos (Liotet S, 1979). Ninguno de los dos parece mostrar fortaleza desde el punto de vista metodológico, por las características de la población y el escaso número de pacientes estudiados. Estudios posteriores sí delimitaron mejor la persistencia y transitoriedad de la flora conjuntival (Rummelt W, 1992) (Haut J, 1993) (Fernández-Rubio E, 2004).

Son conocidos los casos de colonización persistente de las conjuntivas por *Staphylococcus aureus* y *Proteus mirabilis* (Rummelt W, 1992) (Haut J, 1993) (Nakata K, 2000). Con objeto de valorar el grado de persistencia de la flora, Fernández-Rubio realizó un estudio sobre 784 pacientes sometidos secuencialmente a cirugía de catarata de ambos ojos, con un intervalo medio de 213 días (DE=170), a los que se realizó un doble cultivo del exudado conjuntival. Se detectó la presencia de *Staphylococcus aureus* en una proporción similar en ambas muestras, lo que habla en favor de la tendencia del germen a persistir. Para los autores, esto hace suponer que existen factores particulares que facilitan la presencia de dicha bacteria en la conjuntiva

durante largos períodos (Fernández-Rubio E, 2004). En el caso de *Proteus* persistentes, aunque son poco frecuentes (0.64% en el estudio en cuestión), aportan el riesgo añadido del mal resultado visual secundario a las EP debidas a ese tipo de germen (Puliafito CA, 1982) (Rowsey JJ, 1982) (The Endophthalmitis Vitrectomy Study, 1996).

Las bacterias de origen respiratorio (*Streptococcus*, *Haemophilus* o *Neisseria*) tienen un comportamiento estacional, conocido desde antaño (Duke-Elder S, 1965). Esta variabilidad en relación con las modificaciones climáticas fue analizada y confirmada en estudios realizados sobre cultivos preoperatorios (Rubio, 2004), aunque no es bien conocido el periodo de colonización. En este sentido, se ha descrito que los *Streptococcus pneumoniae* de portadores nasofaríngeos desaparecen de forma espontánea a las 4 semanas en el 68% de los casos, a las 8 semanas en el 87%, y a las 12 semanas en el 94% (Ekdahl K, 1997). No disponemos de referencias que establezcan con exactitud su persistencia en la superficie ocular.

En resumen, la permanencia de las bacterias en la conjuntiva parece depender de su lugar de procedencia. Al analizar factores demográficos que pudieran condicionar un mayor riesgo de estado de portador, sólo la edad (avanzada) del paciente se pudo relacionar de modo significativo con esa condición (Rubio, 2004). Las publicaciones recientes coinciden en la importancia de distinguir estos dos tipos de población bacteriana: por un lado, gérmenes presentes de forma esporádica, no colonizadores habituales, ante los que la actitud aconsejable sería su eliminación; por otro, al igual que en otras mucosas, la existencia de un consorcio normal de microbios que colonizan la superficie ocular (Graham JE, 2007) (Dong Q, 2011).

6. FACTORES MODIFICADORES DE LA PREVALENCIA DE LA FLORA BACTERIANA

Se han estudiado múltiples factores ambientales, individuales, loco-regionales o sistémicos, con posible influencia en la prevalencia, tipo y cantidad de la población bacteriana conjuntival.

6.1.EDAD

La gran mayoría de los trabajos publicados recientemente encuentran una relación directa entre la edad avanzada y la mayor prevalencia de flora bacteriana conjuntival (Rubio, 2006) (Miño-De-Kaspar H, 2009). Sin embargo, no siempre ha sido éste el resultado, pues Fahmy no encontró esta correlación positiva entre edad y flora bacteriana (Fahmy JA, 1975).

Como veremos a continuación, muchos de los factores implicados en la prevalencia bacteriana, tanto locales (alteraciones palpebrales, perioculares, deterioro de la película lagrimal) como sistémicos (enfermedades generales coexistentes), son más frecuentes en sujetos de edad avanzada, lo cual podría explicar esta relación positiva.

6.2. SEXO

Fernández-Rubio realizó un estudio demostrando las diferencias en la flora conjuntival entre hombres y mujeres, pero sin analizar las posibles causas de

este hecho (Rubio, 2006). Asimismo, varias series publicadas han señalado también un incremento en la flora patógena conjuntival en varones (Fernández-Rubio E, 2010) así como una mayor incidencia de EP cuando coexisten patologías sistémicas asociadas (Phillips WB, 1994) (Montan PG, 1998) (Desai P, 1999). En estos trabajos, la condición de varón como factor de riesgo podría actuar no *per se*, sino por una diferente prevalencia de enfermedades coexistentes en hombres y mujeres. Por ello, planteando como objetivo conocer el peso específico individual del sexo y las comorbilidades, Fernández-Rubio realiza el primer estudio analizando la influencia de estas enfermedades de forma separada, en hombres y mujeres, en un periodo de cinco años (2005-2010), incluyendo 8.333 pacientes (Fernández-Rubio E, 2013). El porcentaje de varones alcanza un 44,23%, similar al del resto de trabajos que analizan este dato (Walker CB, 1986) (Norregaard JC, 1997) (Desai P, 1999) (Wong T, 2004) (West ES, 2005) (Rubio, 2006) (ESCRS Endophthalmitis Study Group, 2007) (Cedrone C, 2008) (Narendran N, 2009) (Bell CM, 2009) (Hatch WV, 2009) (Fernández-Rubio E, 2010) (Stein JD, 2011) (Behndig A, 2011). En esta última publicación, Behndig observa un lento decrecimiento de la proporción de mujeres después de 2000, en una gran muestra de pacientes.

En la serie de Fernández-Rubio, los varones presentan una mayor prevalencia de 6 grupos de bacterias conjuntivales: SCN, *Corynebacterium xerosis*, bacilos Gram-negativos, *Propionibacterium spp*, *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae*. Este perfil es similar al obtenido por los mismos autores en un estudio de la década de los noventa (Rubio, 2006), excepto por la presencia de *Propionibacterium* (germen no estudiado en aquella época) y la

prevalencia de *Staphylococcus aureus*. En este estudio, los hombres presentan una mayor proporción de los siguientes procesos concomitantes: hábito fumador, tratamiento con alfa-antagonistas, insuficiencia renal, cardiopatía isquémica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades hepáticas y diabetes. Los autores indican que hay que valorar que el hábito tabáquico puede conllevar la aparición secundaria de varias de las demás condiciones y que no se interrogó sobre el hábito de consumo de alcohol, mayor en varones y vinculado a múltiples procesos patológicos. En los resultados, cabe destacar también que esta mala condición de salud en varones aparece a una edad significativamente menor que en el grupo de mujeres, lo que puede ser una fuente de error cuando se valora la edad como factor de riesgo de endoftalmitis sin tener en cuenta la diferenciación entre hombres y mujeres. De acuerdo con estos datos, también Moore y colaboradores encuentran, en un estudio en población senil de los Estados Unidos, una mayor prevalencia de diabetes y enfermedad pulmonar obstructiva crónica en varones, junto a una menor de trastornos óseos (Moore KL, 2012). Como ya demostraron también en anteriores estudios (Fernández-Rubio E, 2010), en este trabajo confirman que la diabetes y la insuficiencia renal son más prevalentes en varones. Ambas comorbilidades se asocian a una mayor presencia de *Staphylococcus aureus* y Bacilos gram-negativos en los cultivos. Estos resultados se analizan por separado en el estudio, de manera individualizada, en ambos sexos. Depurando la presencia de los dos tipos de germen en pacientes afectados de diabetes e insuficiencia renal, no hay diferencias en los resultados entre hombres y mujeres. Los autores concluyen que su aislamiento más frecuente es fruto de la coexistencia de los procesos sistémicos y no de la condición de

hombre o mujer y que sería necesario disponer de estudios que analicen, específicamente, cada una de las patologías intercurrentes, de manera individualizada en hombres y mujeres.

Pero por otro lado, Fernández-Rubio encuentra que el patrón bacteriano muestra que la mayor parte de los colonizadores habituales y algunos grupos de bacteria patógenas son más prevalentes en varones, independientemente del posible efecto de las enfermedades coexistentes. Este hecho es destacable para el grupo SCN y *Propionibacterium* spp. En un estudio previo, los mismos autores sugerían el papel de los hábitos higiénicos en este hecho, valorando la posible influencia de la menor frecuencia de lavado de manos y cara, habitual en la población masculina (Rubio, 2006). Independientemente, la inesperada aparición de un porcentaje duplicado de *Propionibacterium* podría hacer sospechar una relación con el hábito tabáquico y el posible efecto favorecedor del crecimiento del germen debido a la reducción de oxígeno. Esta mayor tasa de fumadores entre los varones se confirma en varias publicaciones (Fernández-Rubio E, 2013) (Wu R, 2010).

En sentido contrario, disponemos de un artículo, publicado en 2009, que no encuentra una mayor frecuencia en la presencia de bacterias conjuntivales en relación con el género, si bien incluye un reducido número de casos en relación con otros trabajos al respecto (Miño-De-Kaspar H, 2009).

6.3. PATOLOGÍA SISTÉMICA

En los últimos quince años se han publicado diversos trabajos relacionando una mayor positividad en el aislamiento de gérmenes conjuntivales con la

coexistencia de enfermedades generales (Miller B, 1977) (Schmitz S, 1999) (Martins EN, 2004) (Fernández-Rubio E, 2004) (Miño-De-Kaspar H, 2009) (Bilen H, 2007). Se ha establecido la relación entre una colonización prolongada por bacterias patógenas con distintos procesos: diabetes, insuficiencia renal (Fernández-Rubio E, 2010), procesos respiratorios crónicos (Martínez-García, 2008), alteraciones inmunológicas (Barry P, 2006) o terapia con inmunosupresores (Pérez-Sánchez AI, 2008). De este modo, se confirma la prevalencia incrementada de bacterias conjuntivales patógenas asociada a determinadas co-morbilidades sistémicas.

Esta asociación, sin embargo, se encuentra con menos frecuencia en el caso de bacterias no patógenas (Fernández-Rubio, 2010) (Fernández-Rubio E, 2013), si bien en estos últimos estudios se debe observar el hecho de que, al igual que en el Auckland Cataract Study (Riley AK, 2002), las enfermedades sistémicas coexistentes pueden estar sobre-representadas al tratarse de series analizadas en hospitales terciarios. Por el contrario, en estudios de población general con cataratas (Li J, 2004) o en los basados en datos procedentes de múltiples centros (Desai P, 1999) (Reeves SW, 2003), se encuentran menores tasas de varios de los procesos asociados.

En el estudio que incluye la mayor cohorte de pacientes consecutivos (8.333) (Fernández-Rubio E, 2013), los varones presentan una mayor prevalencia de diabetes, enfermedad pulmonar, insuficiencia renal, hepatopatía, hipertensión arterial, alteraciones electrocardiográficas, e insuficiencia cardíaca. En este estudio, los autores, tras ajustar edad y sexo, encuentran una mayor presencia de bacterias conjuntivales patógenas en caso de coexistencia de diabetes, patología pulmonar, insuficiencia renal o cardíaca, cifoescoliosis, situación de

fumador o ex-fumador o padecimiento de una minusvalía. Analizaremos brevemente alguno de los principales procesos que pudieran asociarse a una mayor presencia bacteriana.

6.3.1. DIABETES:

Entre otros autores, Billen y Fernández-Rubio encuentran que la tasa de cultivos positivos es mayor en la población diabética (Bilen H, 2007) (Fernández-Rubio, 2010) (Fernández-Rubio E, 2013). Martins también encuentra más positividad en los cultivos en el grupo de diabéticos (94%) que en el grupo control (73%). Destaca, en su trabajo, que esta diferencia resulta especialmente significativa ante la presencia de retinopatía diabética (Martins EN, 2004). Sobre la relación entre diabetes y flora bacteriana conjuntival, cabe destacar un trabajo publicado por Fernández-Rubio en 2010, incluyendo 5.922 pacientes estudiados para cirugía de catarata; de ellos, 1.325 (22,3%) estaban diagnosticados de diabetes, una proporción superior a la referida en otros estudios del mismo periodo (10% en el Reino Unido y 20% en Nueva Zelanda), lo que podría explicarse por las diferentes características étnicas (Goday A, 1994) (Desai P, 1999) (Riley AK, 2002) (Cowie CC, 2006) (Frese T, 2008). Sin embargo, esta proporción es también superior a lo conocido por otros trabajos en la población española (Goday A, 1994) (Goday A, 2002). Entre los posibles motivos que pudieran justificarlo, se citan: una edad media del grupo de estudio alta, el peor estado de salud de los pacientes al realizarse el estudio en un hospital terciario y el incremento esperable de la tasa de diabetes en la población con el paso de los años (Magliano DJ, 2008). En el artículo de

Fernández-Rubio, en la población con diabetes conocida, se aislaron con más frecuencia: *Staphylococcus aureus*, *Enterococci*, *Streptococci* (excepto *S. pneumoniae*) y *Klebsiella sp* (Fernández-Rubio, 2010). Existe una gran concordancia entre estos géneros de bacterias más prevalentes en la conjuntiva de la población diabética y las reconocidas como causantes de diferentes infecciones en las que la diabetes se describe como un factor de riesgo: bacteriemias por *Staphylococcus aureus* (Laupland KB, 2008) (Khatib R, 2009), *Enterococo* (Poh R, 2006) y *Klebsiella sp* (Stoeckle M, 2008), así como absceso hepático e infección de partes blandas de cabeza y cuello por *Klebsiella pneumoniae* (Han SH, 1995) (Chang CM, 2005).

6.3.2. ESTADO DE INMUNOCOMPETENCIA:

El deterioro de la capacidad de respuesta inmune favorece la presencia de infección y empeora la respuesta ante ella, tal como demostró Miller en pacientes sometidos a tratamiento inmunosupresor (Miller B, 1977). Las situaciones de alteración del estado de inmunocompetencia no presentan diferencias significativas entre hombres y mujeres, apareciendo con la misma frecuencia en ambos sexos (Fernández-Rubio E, 2013). Las enfermedades inmunológicas, otras enfermedades generales que comprometen el sistema inmune, o los tratamientos inmunosupresores (Montan PG, 1998) pueden favorecer la aparición de infecciones oculares postoperatorias por un doble mecanismo. Por un lado, se incrementa la presencia de bacterias en la superficie ocular como demostró Perez-Sánchez en pacientes sometidos a terapia inmunosupresora (Pérez-Sánchez AI, 2008), con lo que la posibilidad

de inoculación intraocular de gérmenes durante el proceso quirúrgico aumenta. Por otro lado, da lugar a un estado de incapacidad para eliminar las bacterias que alcanzan la cámara anterior al final de la cirugía (Sherwood DR, 1989) (Dickey J, 1991) (Mistlberger A, 1997). En oposición a estos conceptos, existe un estudio que no encuentra incremento de la flora bacteriana conjuntival en pacientes inmunosuprimidos, aunque este resultado puede estar sesgado por tratarse de una limitada muestra de 20 pacientes (Miller B, 1977). Es frecuente, por otra parte, que los pacientes muy inmunocomprometidos estén sometidos a tratamiento crónico antibiótico y antifúngico.

6.3.3. INSUFICIENCIA RENAL:

En un estudio sobre 5.922 pacientes, aquellos que presentaban una función renal alterada (definida por un valor de creatinina en sangre superior a 105.2 $\mu\text{mol/l}$), presentaron un mayor porcentaje de *Staphylococcus aureus* y otros *Staphylococcus* (Fernández-Rubio E, 2010). Este dato es concordante con el hecho de que los pacientes afectados de insuficiencia renal crónica son a menudo también portadores nasales de *Staphylococcus aureus* (Luzar MA, 1990) (Lederer SR, 2007).

6.3.4. CONCEPTO DE FACTOR DE RIESGO SISTÉMICO:

De una manera general, se podrían agrupar estos procesos en un concepto amplio de lo que podría denominarse “pacientes con factor de riesgo sistémico”, como establece Miño de Kaspar en una publicación de 2009. Para

los autores, se incluirían aquellos pacientes que presentan alguno de los siguientes factores considerados de riesgo: medicación inmunosupresora o desórdenes autoinmunes, diabetes, asma e infecciones crónicas –como VIH-). Este grupo presentó una mayor tasa de contaminación bacteriana conjuntival (11,9% frente al 5% del grupo control) (Miño-De-Kaspar H, 2009).

En una reciente publicación (2014), se tomaron muestras de cámara anterior analizando la presencia de bacterias al final de la cirugía. Se excluyeron todos los pacientes con algún factor de riesgo sistémico (diabetes, inmunosupresión), local (blefaritis, conjuntivitis, traumatismos) o intraoperatorio que pudiera suponer un mayor riesgo de complicaciones o prolongación del tiempo quirúrgico. En ninguno de los 69 ojos seleccionados se demostró la presencia de bacterias en cámara anterior (Kocak I, 2014).

6.4. FACTORES EN LA ENCRUCIJADA LOCAL / GENERAL

Se podrían incluir en este apartado procesos como la dermatitis atópica (Nakata K, 2000) u otras afecciones dermatológicas (Schmitz S, 1999) que se sitúan en la frontera entre los factores locales (ya que pueden producir alteraciones cutáneas perioculares) y los sistémicos (pues en ocasiones se asocian a un compromiso inmunológico). La colonización de la piel contigua al ojo, aunque parece menos fácil y probable que en otras localizaciones, como puede ser la zona inguinal (Ehrenkranz NJ, 1989), también se ha citado como fuente de origen de contaminación (Fahmy JA, 1975). Se ha demostrado en pacientes atópicos o con rosácea (que además tienen la inmunidad celular alterada), una mayor presencia de *Staphylococcus aureus* (Seal DV, 1995)

(Sunaric-Megevand G, 1997). Puede influir también la existencia de un eccema de contacto como manifestación de una reacción de hipersensibilidad a múltiples alérgenos; bien en forma de eccema palpebral (debido a cosméticos o productos profesionales), bien en forma de conjuntivitis de contacto (provocada por colirios –especialmente con conservantes-, pomadas oftálmicas o alérgenos suspendidos en el aire).

Las más recientes investigaciones sobre la microbiota de la superficie ocular refuerzan este conocimiento sobre las alteraciones de la flora conjuntival en relación con procesos perioculares y encuentran también déficits en la respuesta inmune en caso de pacientes con dermatitis atópica y presencia de *Staphylococcus aureus* en su conjuntiva (Breuer K, 2002). Por otro lado, estos estudios abren un camino hacia la investigación sobre las modificaciones de la microbiota como causa de procesos considerados actualmente como idiopáticos, tales como el síndrome de ojo seco, epiescleritis, conjuntivitis folicular crónica, pterigium o enfermedad de Thygeson (Zegans ME, 2014).

6.5. FACTORES LOCALES:

Dentro del concepto de factores locales que pueden influir en las características de la flora bacteriana conjuntival, Miño de Kaspar incluye: uso diario de medicación tópica ocular, empleo de lentes de contacto, blefaritis crónica o blefaro-conjuntivitis, alteraciones de la estática palpebral (como ectropión o entropión) y conjuntivitis crónica o inflamación conjuntival (Miño-De-Kaspar H, 2009). En su estudio, el grupo de pacientes que presentaba alguna de estas características locales, mostró un riesgo incrementado de

contaminación bacteriana conjuntival (23,5% frente al 5% del grupo control). Estos factores, que fueron analizados como un todo en el referido trabajo, se han mostrado también relacionados a una mayor presencia de flora bacteriana conjuntival, cuando se han valorado de forma individual. Destacan, en este sentido, la existencia de alteraciones de las vías lagrimales (canaliculitis, dacriocistitis), párpados (blefaritis, ectropión), inflamación conjuntival, enfermedad de superficie ocular, alteraciones de la película lagrimal, queratoconjuntivitis sicca, uso de lentes de contacto o utilización de una prótesis ocular contralateral (Fliszig S, 1992) (Scott I, 1995) (Schmitz S, 1999) (Fernández-Rubio E, 2004) (Arias-Puente A, 2006) (Barry P, 2006).

Dentro de este capítulo, como será descrito posteriormente, merece mención especial el tratamiento médico antiglaucomatoso. El empleo cotidiano de colirios hipotensores supone el contacto continuo de la superficie ocular con principio activos y conservantes, así como la manipulación ocular necesaria para la instilación del tratamiento.

6.6. FACTORES AMBIENTALES:

La cantidad y tipo de flora puede modificarse en función de las características ambientales y se ha demostrado una variabilidad geográfica y climatológica en la flora conjuntival (Rubio, 2004). A mediados del pasado siglo, Jones describió la influencia estacional en la aparición de las conjuntivitis (Jones BR, 1957) y, en el mismo sentido, Fernández-Rubio realiza un estudio sobre 4.432 pacientes en los que estudia la flora conjuntival y su variación estacional (Rubio, 2004). En esta revisión, realizada bajo las condiciones climáticas

específicas de Madrid, los resultados muestran una mayor frecuencia global de flora conjuntival los meses de abril, mayo y junio. Durante ese periodo, la temperatura media de la zona es entre 12 y 22 grados Celsius y la humedad relativa entre un 45 y un 60%. También se describe una estacionalidad en el perfil de gérmenes aislados. Así, Los SCN son más prevalentes los mismos meses de abril, mayo y junio; *Corynebacterium*, *Staphylococcus aureus* y otros Gram-positivos se incrementan en mayo; *Streptococcus pneumoniae* lo hace en marzo, noviembre y diciembre, mientras que *Haemophilus* lo hace en enero y abril, y los cocos Gram-negativos en abril, mayo y septiembre. Esta estacionalidad de la flora parece también relacionarse con una diferente prevalencia de endoftalmitis postoperatoria. La tasa de EP, se incrementó 3,37 veces los meses de mayo y junio; por el contrario, no se encontró ningún patrón estacional en el aislamiento de bacilos Gram-negativos diferentes a *Haemophilus* (Rubio, 2004). En concordancia con esta idea de variabilidad en relación con el clima, podemos citar el trabajo de Keay, en cuya revisión de cirugías de cataratas realizadas en los Estados Unidos entre 2003 y 2004 encuentra una menor tasa de EP en estados del norte (Idaho, 0.81 por mil) frente a estados del sur (Missouri, 2,62 por mil). Sin embargo, el autor no lo relaciona con el clima y considera que existe una evidencia de relación clima/EP extremadamente limitada (Keay L, 2012). Fernández-Rubio establece un paralelismo entre la variabilidad de la tasa de EP norte-sur de los Estados Unidos, con la descrita en distintos trabajos realizados en Europa. En ambos casos parece existir una influencia de la latitud sobre la prevalencia de la EP. Los autores sugieren que, para un análisis correcto, se deberían tener en cuenta no sólo factores climáticos, sino socio-económicos. Al menos en el caso

europeo, existen marcadas diferencias de nivel económico y de desarrollo entre las regiones del norte y las del sur (Fernández-Rubio E, 2012).

6.7. MODIFICACIÓN DE LA FLORA POR TRATAMIENTOS ANTIBIÓTICOS

En los últimos años, la proliferación de tratamientos mediante inyecciones intravítreas repetidas (en muchas ocasiones acompañada de un tratamiento antibiótico tópico profiláctico), ha permitido estudiar el efecto de la aplicación reiterada de antibióticos sobre la flora conjuntival. Dave et al, en 2013 publican un trabajo prospectivo analizando 48 ojos sometidos a pautas repetidas de instilación profiláctica de fluoroquinolonas y macrólidos. Como resultado de este hecho, los autores encuentran un incremento significativo de la presencia de *Staphylococcus epidermidis*, a expensas de otros especímenes, mayor en el caso de azitromicina que en el de fluoroquinolona (Dave SB, 2013). Por el contrario, un estudio prospectivo publicado también en 2013 sobre pacientes sometidos a inyecciones intravítreas encontró que la aplicación profiláctica de povidona, sin antibióticos tópicos, no promovió la aparición de resistencias bacterianas ni un cambio significativo en la flora conjuntival (Hsu J, 2014).

7. RECONOCIMIENTO DEL PERFIL DE RIESGO

Los recientes trabajos reconociendo diferencias entre los microbiomas de población sana y enferma, abren un nuevo horizonte en el manejo de los procesos infecciosos (Graham JE, 2007) (Dong Q, 2011) (Pennisi, 2012) (Wilcox MD, 2013) (Zegans ME, 2014). La relación entre la colonización bacteriana conjuntival y las características clínicas del paciente puede permitir establecer, preoperatoriamente, el riesgo de contaminación bacteriana postoperatoria. Al mejorar nuestra capacidad para detectar pacientes con perfil más susceptible de contaminación bacteriana, podremos establecer en ellos pautas profilácticas más rigurosas, como se ha aconsejado en ocasiones. Ante la potencial gravedad de la EP y sus consecuencias sobre la función visual, una mayor probabilidad de contaminación de la superficie ocular supone un mayor riesgo de endoftalmitis y justifica un esfuerzo por detectar y tratar a la población de riesgo (Alfonso EC, 1995).

Dado el creciente desarrollo de resistencias bacterianas a antibióticos, una profilaxis empírica de los pacientes a intervenir de catarata resulta cada vez menos fiable, incluso tras una cuidadosa selección de la profilaxis individual. Por un lado, se podría evitar una profilaxis antibiótica excesiva en aquellos pacientes cuyo perfil pudiera etiquetarlos como de bajo riesgo. De esta modo, es probable que algunos, o muchos de esos pacientes, no necesitaran ningún tipo de profilaxis; pero, actualmente, no tenemos la capacidad de identificarlos

(Fernández-Rubio, 2010). Sin embargo, estamos en condiciones de identificar ciertas características del paciente que suponen un riesgo incrementado de EP, como es el caso del grupo de pacientes con diabetes (Kattan HM, 1991) (Schmitz S, 1999) (Zell K, 2000). Además de más prevalente, el resultado visual tras EP es peor en pacientes diabéticos que en el resto de la población (Phillips WB, 1994) (Desai P, 1999) (Doft BH, 2001). Este doble riesgo haría aconsejable una profilaxis específica en estos pacientes (Fernández-Rubio, 2010).

8. ESTUDIO DE LA FLORA CONJUNTIVAL

8.1. VALOR DEL CULTIVO PREOPERATORIO SISTEMÁTICO.

La cirugía ocular se considera una cirugía limpia y, por lo tanto, en la que no sería estrictamente imprescindible una profilaxis antibiótica. Pero ésta sí se considera indicada en caso de implante de prótesis o injertos (Ulualp K, 1992) (Culver Dh, 1991), como es el caso de la cirugía de la catarata. A esto se suma la edad avanzada habitual de los pacientes o la frecuente coexistencia de otros factores de riesgo (diabetes, inmunosupresión).

Por otro lado, se considera indicado hacer profilaxis en aquellas situaciones en las que una hipotética infección, aunque rara, pudiera tener efectos devastadores (Waddell TK, 1994), como es el caso de la posibilidad de endoftalmitis postoperatoria.

Entre las prácticas clínicas dirigidas a reducir el número de microorganismos y, por lo tanto, el riesgo de EP está la realización de cultivos sistemáticos días antes de la intervención. Algunos autores consideran que su indicación estaría justificada en pacientes de riesgo especial (inmunodeprimidos o con procesos infecciosos en la vecindad). Para estos autores, la indicación sistemática de cultivos preoperatorios no está justificada por su escaso valor predictivo positivo (Starr MB, 1983) (Hara T, 1996).

Otros argumentos en contra de esta práctica se basan en que cierta flora se ha mostrado como transeúnte y en muchas ocasiones como saprófita, no patógena (García-Sáenz MC, 1999).

Como se ha señalado, la profilaxis local mediante la aplicación de antisépticos resulta beneficiosa para la mayor parte de pacientes al reducir la población de SCN, *Corynebacterium xerosis* y *Propionibacterium* spp, comensales habituales en la mayoría de pacientes (Fernández-Rubio E, 2013) y responsables de un riesgo de endoftalmitis poco agresiva (The Endophthalmitis Vitrectomy Study, 1996) (Callegan MC, 2002) (Callegan MC, 2007).

Sin embargo, la presencia de *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa* y otros bacilos Gram negativos, aunque menos previsible, implica un riesgo de EP más agresiva (The Endophthalmitis Vitrectomy Study, 1996) (Callegan MC, 2002) (Callegan MC, 2007).

En un estudio de 2013, valorando factores pronósticos en el caso de EP, la identificación de un germen diferente a SCN representaba, entre otros, un factor de riesgo independiente para presentar un mal resultado funcional final (Combey de Lambert A, 2013).

Resultaría de gran interés conocer la eventual presencia de estos gérmenes en la conjuntiva y su origen para establecer una profilaxis quirúrgica en estos casos de colonización menos frecuente (Fernández-Rubio ME, 2013).

8.2. FRECUENCIA DE HALLAZGO DE EXUDADO CONJUNTIVAL ESTÉRIL

Los estudios sobre frecuencia de exudado conjuntival estéril muestran una gran variabilidad, con porcentajes de cultivos estériles que van desde un 9% (Chang HL, 1957) hasta un 47% (Smith CH, 1954), pasando por un 9.4% (Perkins RE, 1975) o un 39% (McNatt J, 1978).

En un estudio sobre 6.051 cultivos preoperatorios (en 4.259 pacientes) realizado por Fernández-Rubio y colaboradores, entre 2011 y 2013, el 8,8% de las muestras resultaron estériles. (Fernández-Rubio ME, 2013)

8.3. ESPECTRO BACTERIANO CONJUNTIVAL

En el mismo estudio, entre las muestras no estériles, el 88,7% de los gérmenes aislados pertenecían a la flora típica de la piel y mucosas, el 8,8% eran bacterias típicas del aparato respiratorio y el 2,5% restante agrupaba bacterias que colonizan la conjuntiva con menor frecuencia, en su mayoría componentes típicos del tracto digestivo (Fernández-Rubio ME, 2013).

Este espectro bacteriano aislado es similar al descrito por los mismos autores en estudios previos (Rubio, 2004) (Fernández-Rubio E, 2004) (Fernández-Rubio E, 2010) (Fernández-Rubio E, 2009), si bien la proporción de bacterias de mayor poder patógeno se ha reducido ligeramente. Los autores defienden que este hecho puede deberse a la inclusión de los segundos ojos de

pacientes que van a ser intervenidos secuencialmente de cataratas bilaterales. Este criterio de inclusión, por otro lado, permitiría recoger la posible aparición de resistencias debidas a la reiteración en el uso de antibióticos. Destaca la aparición, en este estudio, de *Haemophilus*, aislado en un 2% de los pacientes y ausente en series publicadas por otros autores (Ta CN, 2009) (Hori Y, 2009) (Kim SJ, 2010) (Nentwich MM, 2012) (Hsu HY, 2013). Este hecho podría deberse a los requerimientos exigentes para la detección de este germen.

A este respecto, algunos estudios realizan la toma de muestra con torunda y medio de transporte y se difiere su siembra incluso hasta el día siguiente (Hori Y, 2009) (Hsu HY, 2013), o se realiza un cultivo sólo en caldo tioglicolato (Ta CN, 2009) (Nentwich MM, 2012), lo que puede hacer inviable el aislamiento del germen. A favor de esta hipótesis, otros autores que, al igual que Fernández-Rubio, siembran la muestra inmediatamente después de su colección, aíslan *Haemophilus* en el cultivo preoperatorio (Halachmi-Eyal O, 2009) (Suto C, 2012). La importancia de esta diferencia, y de la ausencia de *Haemophilus* en algunos estudios, radica en que este germen se ha aislado reiteradamente en casos de EP referidos en la literatura (Montan P, 2004) (Yoder DM, 2004) (Wejde G, 2005) (Chiquet C, 2008) (Pijl BJ, 2010).

La Tabla 3 tomada del artículo de Fernández-Rubio et al y publicada en la revista Eye en 2013, muestra la prevalencia de cada grupo de bacterias sobre una muestra de 8.333 pacientes. El estudio se realizó preoperatoriamente en pacientes que iban a ser intervenidos de cataratas (Fernández-Rubio E, 2013).

Tabla 3. Espectro bacteriano conjuntival.

Fernández-Rubio E, Cuesta T, Urcelay J, Cortés C. Eye 2013.

Groups of bacteria	Species	Species %
<i>Staphylococcus aureus</i>	784	9.41
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	1	0.01
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	9	0.11
<i>Aeromonas hydrophila</i>	1	0.01
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	1	0.01
<i>Burkholderia cepacia</i>	2	0.02
<i>Citrobacter</i> species	20	0.24
<i>Empedobacter brevis</i>	1	0.01
<i>Enterobacter</i> species	31	0.37
<i>Escherichia</i> species	11	0.13
<i>Hafnia alvei</i>	1	0.01
<i>Klebsiella</i> species	23	0.28
<i>Morganella morganii</i>	55	0.66
<i>Proteus</i> species	134	1.61
<i>Providencia rettgeri</i>	2	0.02
<i>Pseudomonas</i> species	35	0.42
<i>Serratia</i> species	16	0.19
<i>Sphingobacterium multivorum</i>	1	0.01
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	6	0.07
Other non-fermentative	49	0.59
Gram-negative rods		
Gram-negative rods (total)	399	4.79
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	229	2.75
Enterococci	175	2.10
Other Streptococci	1353	16.24
Gram-negative diplococci	308	3.70
<i>Haemophilus</i> species	266	3.19
<i>Staphylococcus auricularis</i>	12	0.14
<i>Staphylococcus capitis</i>	110	1.32
<i>Staphylococcus cohnii</i>	6	0.07
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	4614	55.37
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	31	0.37
<i>Staphylococcus hominis</i>	53	0.64
<i>Staphylococcus intermedius</i>	12	0.14
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	121	1.45
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	7	0.08
<i>Staphylococcus schleiferi</i>	12	0.14
<i>Staphylococcus simulans</i>	22	0.26
<i>Staphylococcus warneri</i>	53	0.64
<i>Staphylococcus xylosus</i>	4	0.05
CNS mannitol test-negative ^b	2478	29.74
Coagulase-negative	7535	90.42
<i>Staphylococci</i> (total)		
<i>Corynebacterium xerosis</i>	3964	47.57
Other diphtheroids	908	10.90
<i>Propionibacterium</i> species	2012	24.14
Other Gram-positive rods	99	1.19

8.4. CULTIVO PREOPERATORIO. SITUACIÓN ACTUAL:

La profilaxis antibiótica perioperatoria empírica es el procedimiento habitual para evitar la infección post quirúrgica oftalmológica. Los tests *in vitro* ofrecen información sobre el antibiótico óptimo, pero sería preciso incluir datos no conocidos de toxicidad, tolerancia o biodisponibilidad. En cualquier caso, conocer el perfil de la flora y su susceptibilidad facilita la elección más adecuada. La Figura 2 muestra distintos gérmenes aislados en métodos habituales de cultivo.

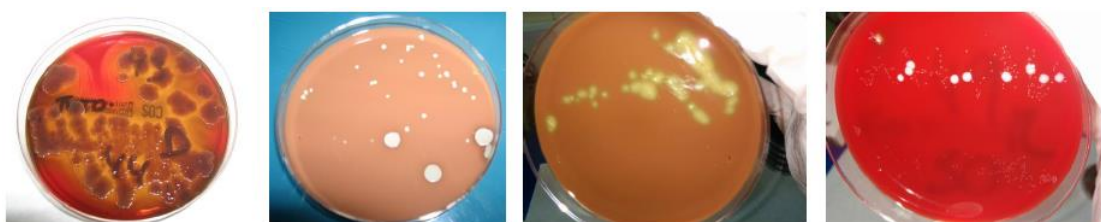


Figura 2. Bacterias en métodos habituales de cultivo.

De izquierda a derecha: *Pseudomona aeruginosa*; SCN y *Propionibacterium* sp; *Streptococcus pneumoniae*; SCN y *Corynebacterium xerosis*.

En los últimos 25 años se ha ido abandonando la rutina del cultivo conjuntival preoperatorio, debido a la disminución de la incidencia de EP tras cirugía de cataratas. En consecuencia, en la actualidad, la situación habitual es el desconocimiento de la prevalencia de las bacterias que colonizan las conjuntivas de los pacientes a intervenir. La importancia de este desconocimiento radica en el hecho de que la flora conjuntival es la fuente de contaminación más importante en la ocular (Sherwood DR, 1989) (Speaker

MG, 1991), por lo que habría que conocer si ha cambiado a lo largo de los años. Para ello, Fernández-Rubio publica en 2004 un estudio realizado sobre 4.432 cultivos conjuntivales (Fernández-Rubio E, 2004) y compara los resultados obtenidos con los de tres estudios sobre muestras de gran tamaño, profusamente citados en la literatura (Smith CH, 1954) (Locatcher-Khorazo D, 1972) (Liotet S, 1979).

La inclusión sistemática del cultivo del exudado conjuntival en el estudio pre-operatorio permite, a las unidades hospitalarias que así lo hacen, describir con fiabilidad el espectro bacteriano de la flora conjuntival susceptible de ser aislada en cultivo, gracias a la posibilidad de estudiar grandes tamaños muestrales (Rubio, 2004) (Fernández-Rubio E, 2004) (Fernández-Rubio ME, 2013). Frente a ello, encontramos otros estudios, publicados con posterioridad a 2007, cuyos tamaños muestrales pueden resultar insuficientes para poder recoger bacterias que colonizan la conjuntiva con escasa frecuencia (Ta CN, 2009) (Hori Y, 2009) (Halachmi-Eyal O, 2009) (Kim SJ, 2010) (Suto C, 2012) (Nentwich MM, 2012) (Hsu HY, 2013).

8.5. FACTORES EXTERNOS QUE INFLUYEN EN EL ESPECTRO BACTERIANO DESCRITO

8.5.1. TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Las muestras de gran tamaño tienen la capacidad de aislar gérmenes patógenos que crecen en una proporción inferior al 1% (Smith CH, 1954) (Locatcher-

Khorazo D, 1972) (Liotet S, 1979) (Fernández-Rubio E, 2004). Por el contrario, y como ha sido señalado, aquellas con tamaño muestral inferior a 103 pacientes no tienen esta capacidad (Walker CB, 1986) (Samad A, 1995) (Saint Blancat P, 1995) (Tervo T, 1999) (Leong JK, 2002). También se observa en las grandes muestras que la proporción de bacterias patógenas aisladas es mayor que en los estudios con muestras menores.

8.5.2. MEDIO DE CULTIVO EMPLEADO PARA EL AISLAMIENTO BACTERIANO.

Comparando dos muestras similares (Smith CH, 1954) (Fernández-Rubio E, 2004), ambas amplias, que toman muestra con asa estéril de platino, se pueden encontrar diferencias atribuibles al medio de cultivo. Smith, sembrando solamente en agar-sangre, obtiene una mayor tasa de cultivos estériles (47% frente a 21,3%), menor presencia de SCN (33,8% frente a 56,9%), y menos bacterias con poder patógeno (17,7% frente a 22,3%) que en el trabajo de Fernández-Rubio. En éste último, el método incluye un periodo de incubación más largo y el empleo de medios de cultivo debidamente enriquecidos, especialmente en el caso de *Haemophilus* (Lennette EH, 1982) (Fernández-Rubio E, 2004). La Figura 3 muestra los distintos métodos de toma de muestra.

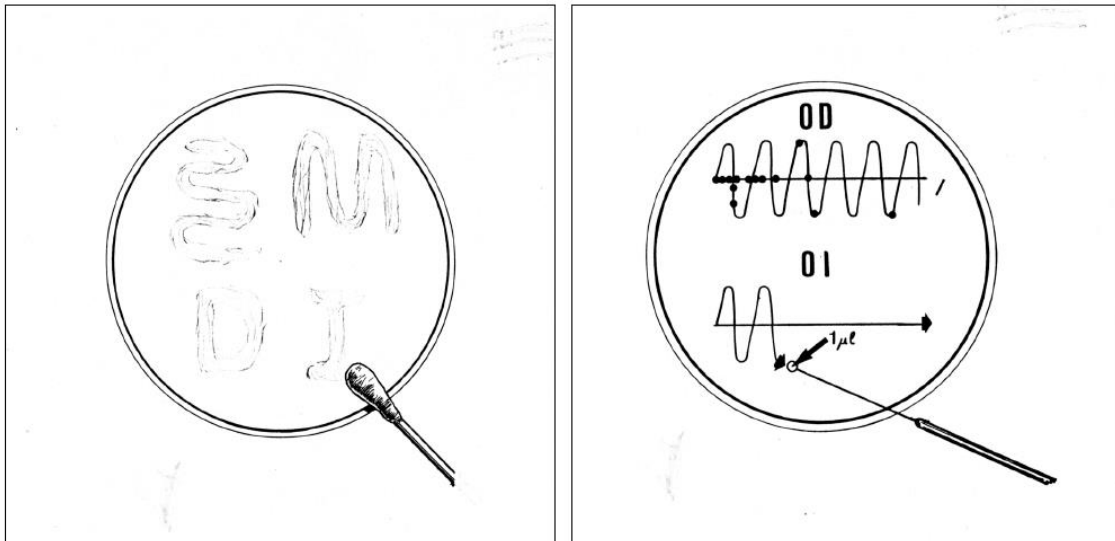


Figura 3. Métodos de toma de muestra. (Cortesía Dra. Fernández Rubio)

8.5.3. GÉRMENES NO IDENTIFICADOS

No todos los laboratorios de microbiología identifican de rutina las diferentes especies de SCN. En la Tabla 3, en el espectro bacteriano descrito por Fernández-Rubio sobre 8. 333 muestras de exudado conjuntival, se detallan las diferentes especies de SCN aisladas (Fernández-Rubio E, 2013). Hsu et al, encuentran en el 15.8% de los pacientes, múltiples especies de SCN. Los sistemas tradicionales, con metodología basada en el cultivo, pueden detectar sólo una proporción limitada de la flora real. El emergente campo de la metagenómica revela que la superficie ocular, al igual que otros microbiomas humanos, posee un número de géneros y especies de microorganismos significativamente mayor de lo sospechado en la medicina clínica (Graham JE, 2007) (Dong Q, 2011) (Pennisi, 2012) (Wilcox MD, 2013) (Hsu HY, 2013) (Zegans ME, 2014).

9. ENDOFTALMITIS EN EL GLAUCOMA. CARACTERÍSTICAS PARTICULARES

Como señala la Guía para la Prevención de Endoftalmitis Postoperatoria de la ESCRS, la endoftalmitis postoperatoria que aparece tras procedimientos con ampolla filtrante comprende un espectro de bacterias y pautas de manejo que difieren de la EP post cirugía de catarata (Barry P, 2013). En la Figura 4 se muestran diferentes tipos de ampollas de filtración post cirugía de glaucoma.

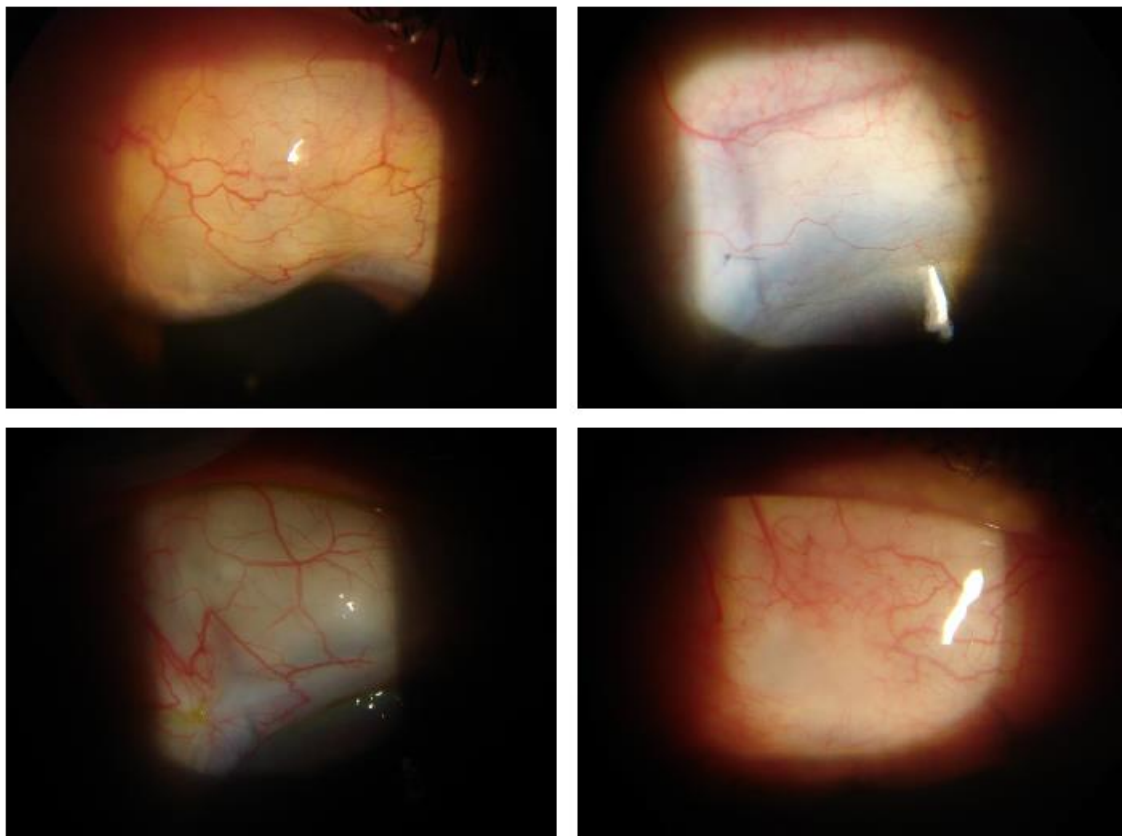


Figura 4. Ampollas de filtración post-cirugía de glaucoma

Un estudio comparativo encontró, en 1998, una mayor frecuencia de EP tras cirugía de glaucoma que tras cirugía de catarata (0,124% frente a 0,082%)

(Aaberg TM, 1998). Estos datos concuerdan con los referidos en varios estudios previos que muestran cifras de prevalencia de EP tras cirugía de glaucoma del 0,1% (Katz LJ, 1985) (Wolner B, 1991).

En general, en la revisión de la literatura al respecto, podemos encontrar un rango de EP tras cirugía filtrante que va desde un 0,1 hasta un 0,7%, y como factores de riesgo añadidos se citan tanto la localización inferior de la ampolla como el uso de antimetabólicos (Mandelbaum S, 1985) (Greenfield DS, 1996) (Lehman OJ, 2000). Pero es preciso tener en cuenta que, en la mayoría de los casos, estos datos se refieren a la infección postoperatoria precoz, que supone una minoría de las infecciones tras cirugía de glaucoma. La gran mayoría de las EP post-cirugía filtrante son tardías y tan sólo el 19% de ellas ocurre en las primeras 4 semanas (Lehman OJ, 2000) (Poulsen EJ, 2000). En caso de infección de la ampolla de filtración o pérdida de la barrera entre la superficie ocular y el espacio intraocular, la incidencia de EP alcanza valores de 0,2-0,7% (Katz LJ, 1985) (Wolner B, 1991). En 2012, se publicaron los resultados, tras cinco años de seguimiento mínimo, del Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study (CIGTS). En la serie de 285 pacientes asignados al grupo de tratamiento mediante trabeculectomía en el CIGTS, el riesgo calculado a 5 años fue del 1.5% para blebitis y del 1.1% para endoftalmitis (Zahid S, 2012).

Yamamoto, encabezando el *Collaborative Bleb-Related Infection Incidence and Treatment Study*, publica en 2011 y 2014, los resultados de un seguimiento prospectivo, multicéntrico, de una cohorte de 1098 ojos intervenidos de glaucoma. Se incluyeron tanto trabeculectomías simples como asociadas a facoemulsificación y en todos los casos con aplicación intraoperatoria de mitomicina C. La incidencia acumulada a 5 años de infección relacionada con

la ampolla fue del $2,2\pm0,5\%$. En los casos con antecedente de fistulización externa esa cifra alcanzó el $7,9\pm31\%$ y se redujo al $1,7\pm0,4\%$ en los que no ocurrió esta complicación. Por otro lado, si se analizaban únicamente las ampollas funcionantes, el riesgo alcanzaba valores del $3,9\pm1,0\%$. Los resultados de este estudio no mostraron diferencias entre las técnicas simples y combinadas ni entre la realización de un colgajo conjuntival con base en fórnix o en limbo (Yamamoto T, 2014).

Una revisión realizada en Australia sobre endoftalmitis de diferentes etiologías encontró que un 31% de ellas se asociaban a ampollas de filtración. En ellas, los gérmenes aislados fueron *Streptococcus pneumoniae* (42%), *Moraxella* (28%), *Haemophilus* (14%) y *Bacillus species* (14%). Por el contrario, las bacterias más prevalentes en los casos de EP tras cirugía de catarata fueron *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus coagulasa-negativo* y *Streptococcus viridans* (Moloney TP, 2014).

Un reciente estudio disponible (2013) analiza retrospectivamente pacientes intervenidos de trabeculectomía sola o asociada a extracción de cristalino y hay que destacar que estudia tanto endoftalmitis precoces como tardías. Sobre una población de 7.402 pacientes intervenidos entre 1990 y 2008, encuentran una tasa de infección del 0.46%; un 0.19% fueron precoces (en las primeras 6 semanas), otro 0.19% fueron tardías y un 0.08% fueron severas blebitis (Wallin O, 2013).

Los factores de riesgo reconocidos incluyen ampollas inferiores y nasales, ampollas de paredes delgadas (especialmente aquellas en las que se emplearon antifibróticos), traumatismos, uso de lentes de contacto, obstrucción

del conducto naso-lagrimal, utilización de suturas reabsorbibles, edad joven y existencia de ampollas fistulizadas (Razeghinejad MR, 2012). En lo referente a las características de la ampolla de filtración, la presencia de una ampolla con paredes permeables fue detectada con una frecuencia 26 veces superior en casos que presentaron EP, según los resultados de un estudio de casos y controles realizado por Soltau et al (Soltau JB, 2000). Para la mayoría de autores, la aplicación tópica de antimetabolitos durante la cirugía de glaucoma supone un incremento del riesgo de EP (Higginbotham EJ, 1996) (Jampel HD, 2001) (Wallin O, 2013). Se ha demostrado un mayor riesgo en caso de aplicación de 5-FU que en ausencia del mismo y un riesgo incrementado en caso de uso de mitomicina C frente a 5-FU (Grienfield DS, 1998) (Groster RJ, 1999). En general, la aplicación de antifibróticos (5-FU o mitomicina C), incrementa la tasa de EP tras cirugía filtrante desde un 0,2-1.5% hasta un 1.0-5,7% (Razeghinejad MR, 2012). Contrariamente a estos datos, en los resultados del CIGTS, el riesgo de blebitis o endoftalmitis no mostró relación significativa con la aplicación de antimetabolitos, aunque hay que reseñar que el producto aplicado en esa serie fue 5-fluorouracilo y en ningún caso mitomicina C (Zahid S, 2012). En la figura 5 se muestran cuatro imágenes de ampollas de filtración de alto riesgo.

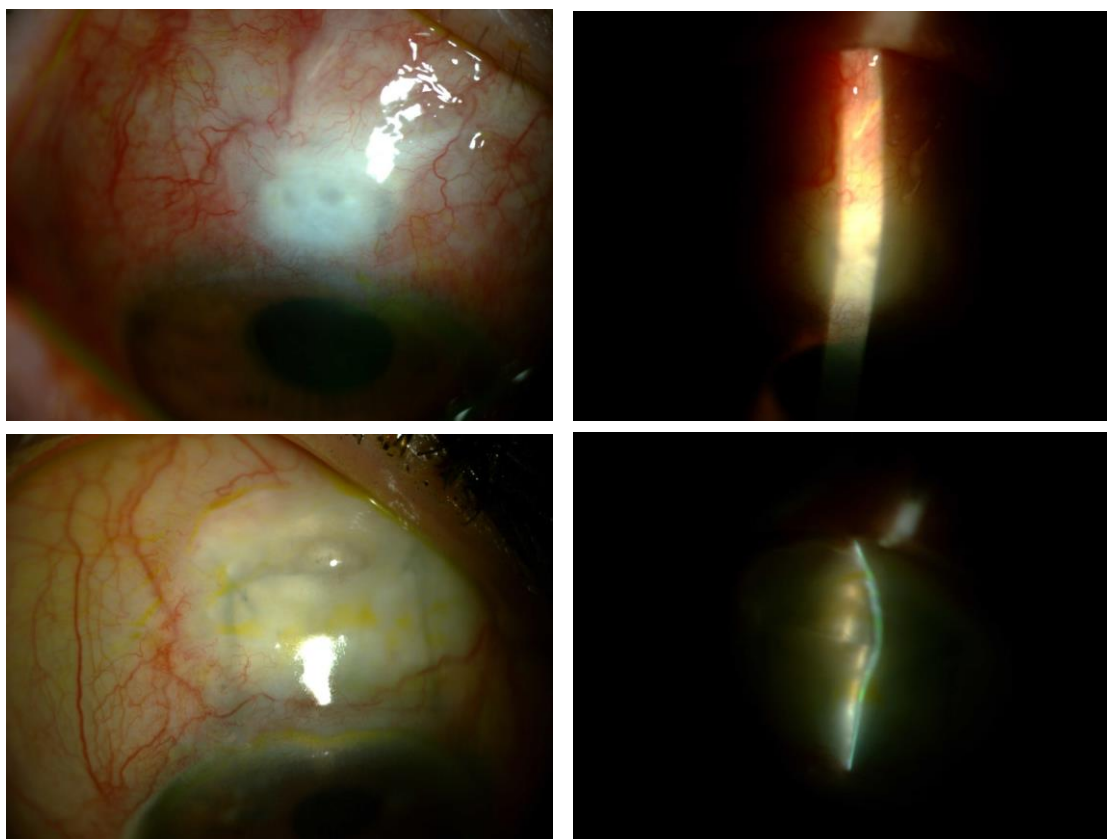


Figura 5. Ampollas de filtración de alto riesgo

La base anatómica predisponente se ha estudiado, analizando las características de la superficie ocular de las ampollas de ojos intervenidos de cirugía filtrante. En esas ampollas se ha demostrado, mediante microscopía confocal, la presencia de microquistes, que podrían funcionar como canales de salida del humor acuoso y cuya presencia supone un factor predictivo positivo para el funcionamiento de esa ampolla (Pitch G, 1998) (Matsuo H, 2002). Estudios realizados mediante citología de impresión han demostrado cambios citológicos significativos en la superficie conjuntival de las ampollas: ausencia de células caliciformes y dehiscencia de las células epiteliales con aumento de los espacios intercelulares (Muniesa MJ, 2014). Estos resultados son congruentes con las descripciones de otros trabajos en los que se observa que

las células caliciformes de la conjuntiva de las ampollas no mantendrían su contenido característico de mucina, dando una imagen de células vacías. Estas células caliciformes hidratadas y sin mucina podrían corresponder a los microquistes observados in vivo en la microscopía confocal y que se han descrito como canales de filtración del humor acuoso (Ammar N, 2008). La mucina ejerce una función de barrera frente a cuerpos extraños y microorganismos. El hecho de que muestre este déficit en la superficie de las ampollas de filtración se ha postulado como un factor favorecedor de la posibilidad de infecciones bacterianas (Gipson IK, 2004).

En referencia a los gérmenes responsables de la EP tras cirugía filtrante, disponemos de trabajos que demuestran diferencias frente a los aislados en EP tras cirugía de catarata. En este último caso, los SCN fueron claramente los principales responsables (68%) seguidos a gran distancia por *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus* (10 y 9% respectivamente). Por el contrario, el estudio microbiológico tras EP precoces post trabeculectomía mostró una reducción en la frecuencia de SCN, que alcanzaban cifras similares a las de *Streptococcus*, *Staphylococcus aureus* y Gram-negativos. En las formas tardías, fueron los *Streptococcus* los gérmenes mayoritariamente aislados (The Endophthalmitis Vitrectomy Study, 1996) (Wallin O, 2013).

Un reciente estudio (2014) sobre 63 endoftalmitis debidas a *Streptococcus*, destaca que la mayor frecuencia se encontró en relación con ampollas de filtración (27%), seguido de inyecciones intravítreas (25%) y tras cirugía de catarata (21%) (Kuriyan AE, 2014).

10.LA FLORA CONJUNTIVAL EN EL GLAUCOMA

10.1. CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS

Desde un punto de vista teórico, en el ojo afecto de glaucoma coexisten una serie de factores que pueden modificar la cantidad y características de la biota: el contacto continuo y mantenido con principios activos y conservantes, la manipulación precisa para la instilación de los colirios y, en su caso, la alteración de la superficie secundaria a la cirugía filtrante.

La manipulación diaria (habitualmente varias veces al día), supone una alta posibilidad de inocular gérmenes procedentes de las manos o la piel periocular. Los estudios realizados analizando la maniobra de instilación de los colirios muestran frecuentes deficiencias: falta de conciencia en la necesidad de mantener una correcta higiene y limitaciones técnicas, agravadas por la edad avanzada de los pacientes y sus limitaciones físicas. En un reciente estudio, únicamente el 16% de los pacientes con glaucoma se lavaron las manos antes de la instilación del colirio, y sólo el 52% se instiló una única gota (el 16% se instiló dos gotas, el 12% tres y el 20% cuatro o más gotas) (Colomé J, 2014). Robin et al y Beckers et al señalaron que esta habitual sobredosificación provoca un incremento de los posibles efectos adversos (Robin AL, 2007) (Beckers HJ, 2008).

Por otro lado, el complejo superficie ocular-película lagrimal sufre importantes alteraciones por el efecto de los colirios hipotensores, tanto debido a los

principios activos como a los conservantes; esto se manifiesta en la mayor frecuencia de signos y síntomas de ojo seco y enfermedad de superficie ocular del ojo afecto de glaucoma, como reflejan los diferentes trabajos que han analizado este aspecto (Pisella PJ, 2002) (Jaenen N, 2007) (Leung EW, 2008). Además, es frecuente que el paciente con glaucoma precise tratamientos simultáneos (el 40% a los cinco años del diagnóstico de hipertensión ocular, según el estudio OHTS) que van a provocar un incremento de esta sintomatología en relación directa al número de gotas instiladas (Kass MA, 2002) (Rossi GC, 2009). Esto es especialmente importante en el caso de los conservantes que, al ser instilados varias veces al día, durante largos periodos de tiempo, pueden acumularse y alcanzar altos niveles tisulares. Este fenómeno puede no reflejarse en ensayos clínicos realizados con periodos de seguimiento de semanas o pocos meses, lo que podría justificar las diferencias observadas entre los resultados de seguridad en los ensayos y los detectados en la vida real (Hamacher T, 2008) (Baudouin C, 2010). También en caso de antecedente quirúrgico, la alteración morfológica e histológica conjuntival secundaria a la cirugía del glaucoma puede favorecer la presencia de gérmenes al comprometer el efecto protector de la capa de mucina de la película lagrimal (Gipson IK, 2004) (Ammar N, 2008).

Finalmente, el perfil habitual del paciente con glaucoma puede acompañarse de otros factores de riesgo coexistentes, como edad avanzada u otras comorbilidades. Hemos señalado que la coexistencia de ciertos procesos sistémicos puede suponer un mayor riesgo de presencia de flora patógena y de EP. Existe controversia en los trabajos publicados sobre la presencia de una mayor tasa de procesos sistémicos concomitantes en el paciente con glaucoma

(Pache M, 2007). Esta asociación aparece en el trabajo de Covert, en 2005, mientras que Hewitt, en una revisión realizada en Australia en 2010, no encuentra esta relación, excepto para la migraña y la arterioesclerosis (Covert D, 2005) (Hewitt AW, 2010). Lin et al publican en 2010 un estudio realizado en Taiwan, retrospectivo, de casos y controles, con un grupo de 76.673 pacientes con glaucoma de ángulo abierto y un grupo control de 230.019 sujetos sin glaucoma, emparejados por edad, género, nivel social y fecha de inclusión. Tras analizar 31 enfermedades posibles, concluyen que 28 de ellas aparecieron en el grupo de glaucoma con una frecuencia significativamente superior. La odds ratio fue mayor a 1.50 para hipertensión arterial, hiperlipidemia, lupus eritematoso sistémico, diabetes, hipotiroidismo, trastornos hidroelectrolíticos, depresión y psicosis (Lin HC, 2010).

10.1.1. PREVALENCIA DE CULTIVOS POSITIVOS

De los trabajos publicados que comparan la detección de cultivos positivos en pacientes con y sin glaucoma, ninguno encuentra diferencias significativas entre grupos. De-Kaspar describe una prevalencia del 77% de cultivos positivos en ojos con glaucoma y del 88% en un grupo control de cirugía de catarata (De-Kaspar HM, 2004). En otro estudio de 2009 –tras analizar los resultados sobre 81 pacientes y 67 controles sanos- tampoco halló diferencias significativas en el porcentaje de cultivos estériles entre una población de pacientes con glaucoma (54,3% de ellos estériles) y un grupo control (62,7% estériles). Sin embargo, los autores tampoco encontraron variación en la presencia de bacterias en relación con edad, sexo, asma o diabetes, resultados

discrepantes con otros trabajos. Los autores concluyen que no hay evidencia suficiente en la literatura que demuestre una diferencia en la positividad de los cultivos entre pacientes con glaucoma y controles; sugieren que, con las diferencias de prevalencia descritas y el intervalo de confianza logrado, son necesarios estudios sobre series más amplias para documentar una hipotética diferencia entre glaucomas y controles. (Malkoc-Sen E, 2009).

10.1.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS GÉRMENES AISLADOS EN EL OJO CON GLAUCOMA

El trabajo de Malkoc-Sen et al publicado en 2009 encuentra que, tanto en la población normal (con un 29,8%), como en los pacientes con glaucoma (con un 29,6%), el germen más frecuentemente aislado es SCN (Malkoc-Sen E, 2009). Estos datos confirman los resultados de múltiples estudios previos (Cason L, 1954) (Allansmith MR, 1969) (Fahmy JA, 1975) (Singer TR, 1988) (Kato T, 1998) (Ta CN, 2003) (Miño-De-Kaspar H, 2003) (De-Kaspar HM, 2004). Sin embargo, sí se demuestran diferencias al analizar el segundo germen más prevalente. En sujetos normales, el segundo lugar lo ocupa *Corynebacterium* species; germen muy lábil y más susceptible a los fármacos hipotensores o a sus conservantes, lo que explica que aparezca con menos frecuencia en casos de glaucoma. En los pacientes con glaucoma, el segundo en frecuencia fue *Staphylococcus aureus*, si bien la diferencia entre ambos no fue significativa (Malkoc-Sen E, 2009). Sin embargo, en otro estudio, el segundo germen en frecuencia en los casos con glaucoma fue *Propionibacterium acnes* (33%),

frente a *Corynebacterium species* (36%), que ocupó ese segundo lugar en el grupo control sin glaucoma (De-Kaspar HM, 2004).

Un factor muy reseñado en la literatura reciente es la frecuente coexistencia de glaucoma y síndrome de ojo seco (Alvarez-de-Toledo JA, 2011). Al efecto tóxico local derivado del uso crónico de colirios hipotensores (Baudouin C, 1998) (Baudouin C, 1999) (Schaumberg DA, 2003) (Chia EM, 2003) (Denoyer A, 2008) (Baudouin C, 2010), se añaden los cambios en la superficie ocular que acompañan a la edad avanzada habitual en estos pacientes. En este sentido, varios estudios respaldan la mayor prevalencia de la conocida como *Enfermedad de Superficie Ocular, Disfunción de Superficie Ocular u Ocular Surface Disease (OSD)* en pacientes bajo tratamiento hipotensor. Frente a una prevalencia del 5,6% de OSD observada en la población normal, en un grupo de pacientes con glaucoma ésta alcanzó valores del 16,6% (Schmiert JK, 2009). Se ha establecido una relación directa entre la alteración de la superficie y la duración e intensidad del tratamiento (Fetchner RD, 2010). También se ha relacionado con ciertos tipos de glaucoma (más agresivos, con necesidad de tratamiento más intenso) como el glaucoma pseudoexfoliativo (Erb C, 2008).

10.2.-EFECTO DEL TRATAMIENTO TÓPICO HIPOTENSOR SOBRE LA FLORA CONJUNTIVAL

Existe una amplia evidencia sobre las alteraciones oculares debidas al uso a largo plazo de fármacos tópicos. Numerosos estudios evalúan el efecto de la medicación crónica antiglaucomatosa sobre la superficie ocular (Herrerias JM, 1992) (Campagna P, 1997) (Costagliola C, 2001) o la película lagrimal

(Kuppens Ev, 1995), así como la inducción de una inflamación subclínica en pacientes que han recibido tratamiento antiglaucomatoso durante largos periodos de tiempo (Baudouin C, 2010). Pero ha sido en los últimos años cuando se ha despertado un gran interés por el efecto pernicioso de los fármacos antiglaucomatosos, y fundamentalmente de los conservantes, sobre la superficie ocular. No obstante, aún está en discusión el mecanismo íntimo responsable, que pudiera ser alérgico, tóxico o inflamatorio, así como el papel relativo de los propios principios o los conservantes en la inducción de los efectos adversos (Baudouin C, 2010). Estos conservantes que, por un lado previenen el crecimiento, metabolismo y reproducción de los microorganismos (Olson RJ, 1990), pueden dar lugar a modificaciones de la flora bacteriana conjuntival.

10.2.1. INFLUENCIA DE LOS CONSERVANTES SOBRE EL FILM LAGRIMAL Y LA SUPERFICIE OCULAR

La incidencia de la OSD es alta en los pacientes con glaucoma y se relaciona con el número de fármacos (y sus conservantes) y la duración del tratamiento (Fetchner RD, 2010). Los estudios clínicos muestran que la OSD afecta a entre el 49% y el 59% de pacientes con glaucoma (Leung EW, 2008) (Fetchner RD, 2010). El estudio epidemiológico con mayor número de pacientes con glaucoma (n=20.506) demostró que la incidencia de OSD aumenta con la edad y se produce con más frecuencia cuando se emplean 3 o más fármacos hipotensores (Erb C, 2008). El envejecimiento, por sí mismo, se asocia a la aparición de OSD, llegando a afectar al 15% de individuos mayores de 65

años (Moss SE, 2004). Está demostrado que con la edad aumenta las fracciones de CH₃, uniones C=C y el nivel de oxidación de la capa lipídica de la película lagrimal comprometiendo su estabilidad, favoreciendo así la evaporación de la lágrima y causando un aumento de la sequedad ocular (Borchman D, 2012). La OSD y la alteración de la mecánica palpebral asociadas a la edad pueden coincidir, y es frecuente que así lo hagan, en pacientes con glaucoma. En esta situación, el uso de un tratamiento crónico tópico podría provocar el empeoramiento del estado de la superficie ocular, comprometiendo la estabilidad de la película lagrimal.

Los estudios *in vitro* e *in vivo* muestran que los fármacos tópicos con conservantes tienen un efecto tóxico dosis-dependiente que altera la fisiología de la lágrima y produce daños a nivel celular del párpado, la conjuntiva, la córnea y la malla trabecular (Pisella PJ, 2002) (Leung EW, 2008) (Martone G, 2009).

A pesar de estos efectos adversos reconocidos, el empleo de conservantes es obligado en los colirios multidosis. En la Real Farmacopea Española (RFE) se cita: *Las preparaciones acuosas que se presentan en envases multidosis contienen un conservante antimicrobiano apropiado y a la concentración adecuada, con el fin de evitar la contaminación de la preparación durante el tiempo de utilización, excepto cuando la preparación tenga por sí misma suficientes propiedades antimicrobianas* (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), 2007) (Herrero-Vanrell R, 2007).

Entre la amplia gama disponible de conservantes y siguiendo la revisión de Herrero-Vanrell publicada en los Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología, podemos destacar los siguientes: cloruro de benzalconio,

bencetonio y cetilpiridinio, bromuro de benzodecinio, EDTA, nitrato de fenilmercurio, acetato de fenilmercurio, timerosal, mertiolato, acetato y borato de fenil mercurio, sulfato de polimixina B, clorhexidina, metil y propilparabenes, alcohol feniletílico, cloruro amónico policuaturnario, benzoato sódico, propionato sódico y ácido sórbico.

10.2.2 CLORURO DE BENZALKONIO.

El BAK es un compuesto de amonio cuaternario formado por una mezcla de homólogos de cloruro de alquilbenzildimetilamonio que tiene un peso molecular de 340 Da y una longitud de 14C. Al tener pequeños dominios hidrófobos actúa como detergente penetrando en las membranas celulares de los microorganismos y produciendo sus lisis (Noecker RJ, 2004). El inconveniente es que dicho efecto no está limitado sólo a los patógenos sino que se hace extensivo a las células de los tejidos humanos.

El BAK es una molécula poco alergénica pero tóxica en relación con la dosis y el tiempo de empleo y ha demostrado sus efectos adversos tanto en estudios de laboratorio, como en experimentales y clínicos. Puede causar inestabilidad de la película lagrimal, pérdida de células caliciformes, metaplasia escamosa conjuntival y apoptosis, interrupción de la barrera epitelial de la córnea y daño de los tejidos oculares profundos. Baudouin indica que, aunque los mecanismos que explican estos efectos no han sido claramente dilucidados, ha sido bien establecida la participación de reacciones inmuno-inflamatorias en la liberación de citoquinas proinflamatorias, apoptosis, estrés oxidativo, así como interacciones directas con los componentes lipídicos de la película lagrimal y de las membranas celulares (Baudouin C, 2010). Por su falta de especificidad, el

BAK ejerce su acción detergente sobre la capa lipídica de la película lagrimal y rompe las uniones celulares del epitelio conjuntival corneal, agujereando su barrera hidrofóbica, favoreciendo así la penetración del principio activo en la cámara anterior. Se ha demostrado que a altas concentraciones produce necrosis celular, y a bajas, apoptosis (Baudouin C, 2010). Tras la exposición al BAK, aumentan los marcadores de disrupción de las uniones celulares, de inflamación y de apoptosis (Baudouin C, 2001).

La toxicidad del BAK está asociada a su concentración, a la frecuencia de dosificación, al nivel de secreción lagrimal y a la gravedad de la enfermedad de la superficie ocular preexistente. Un estudio clínico que incluía pacientes con glaucoma de ángulo abierto e hipertensión ocular reveló que por cada gota adicional de BAK prescrita, se duplicaba la probabilidad de desarrollar una DSO (Liang H, 2008).

El BAK reduce la producción del componente acuoso así como de la capa de mucina, ya que provoca una reducción en el número de células caliciformes (Baudouin C, 1998). Estudios experimentales y clínicos han demostrado esta reducción de células caliciformes (Herrerias JM, 1992) (Baudouin C, 2010) (Kahook MY, 2008), que da lugar a una mala adherencia entre la lágrima y la superficie corneal, lo que se traduce clínicamente en una aceleración del tiempo de ruptura de la película lagrimal (Baudouin C, 2010). Hay que destacar que, en condiciones normales, esta capa de mucina ejerce también un efecto antibacteriano, evitando la capacidad de muchos gérmenes de adherirse al epitelio corneal. Otros signos de la toxicidad producida por el BAK son la inflamación de las células epiteliales de la conjuntiva, tejido subconjuntival y córnea. Se han descrito fenómenos de metaplasia conjuntival, fibrosis

subconjuntival, pseudopenfigoide tóxico, apoptosis del epitelio conjuntival, queratitis punteada superficial, alteraciones limbares, seudogerontoxon,seudodendritas e incluso daño endotelial (Liu GS, 1989) (Hong S, 2006) (Baudouin C, 2007) (Kahook MY, 2008) (Denoyer A, 2008). Un estudio realizado sobre pacientes con glaucoma, tratados con fármacos hipotensores con conservantes, mostró una mayor presencia de inflamación conjuntival crónica con fibrosis secundaria y una mayor expresión de marcadores fibroblásticos e inflamatorios, que la observada en pacientes que no recibían tratamiento tópico (Broadway DC, 1994) (Baudouin C, 1999).

Sin embargo, es posible que los estudios clínicos no muestren la situación real pues, como señala Baudouin, los pacientes con glaucoma reciben sus tratamientos durante largo tiempo, incluso décadas. Por el contrario, no es frecuente que la duración de los ensayos sea tan prolongada, limitándose a periodos de 6 meses o, raramente, un año (Baudouin C, 2010).

En la práctica clínica, el BAK es el conservante antimicrobiano más empleado en los preparados oftalmológicos. Aparece en alrededor de un 70% de las fórmulas oftálmicas y en la gran mayoría de los colirios antiglaucomatosos conservados comercializados en España.

La concentración de BAK utilizada en las soluciones oftálmicas oscila entre el 0.004% y el 0.025%. El gran número de presentaciones distintas disponibles de cada uno de los principios activos o asociaciones, especialmente dada la gran proliferación de fármacos híbridos en los últimos años, hace inviable la descripción de la concentración de BAK en cada uno de ellos. A este respecto, señalaremos que una consulta realizada en el Centro de Información de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos

Sanitarios (AEMPS), en marzo de 2015, ofrecía datos sobre más de 90 presentaciones diferentes de fármacos hipotensores oculares de aplicación tópica. Únicamente como referencia, e insistiendo sobre la falta de precisión de los datos, indicaremos que las diferentes presentaciones disponibles de cada uno de los grupos terapéuticos contienen BAK a una concentración muy similar. Así, los betabloqueantes se conservan con BAK a una concentración de alrededor de 0,11 mgrs/ml, los derivados de las prostaglandinas de aproximadamente 0,2 mgrs/ml, los inhibidores de la anhidrasa carbónica de 0,1 mgrs/ml y los alfa-adrenérgicos de 0,05 mgrs/ml. Entre las combinaciones fijas, las asociaciones beta-bloqueante+inhibidor de la anhidrasa carbónica lo presentan en una concentración de 0,11 mgrs/ml y las que asocian beta-bloqueante+alfa-adrenérgico en una concentración de 0,1 mgrs/ml. La mayor variabilidad se observa en las asociaciones fijas de beta-bloqueantes y derivados de las prostaglandinas. En las diferentes presentaciones de esta combinación, la concentración de BAK oscila desde 0,05 hasta 0,2 mgrs/ml. (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. AEMPS, 2015).

A estas diferencias en la concentración del conservante hay que añadir la gran variabilidad en el volumen de la gota instilada a través de los diferentes envases. Los distintos diámetros de los orificios externos de los envases, junto a las características de las formulaciones o el ángulo de aplicación hacen que el volumen de las gotas generadas oscile significativamente (Antón-López A, 1992). Un estudio de German mostró un rango del volumen de la gota entre 33,8 y 63,4 µl. (German EJ, 1999). Por otra parte, aun siendo esa la cantidad depositada en el saco conjuntival, éste admite una capacidad máxima que oscila entre 25 y 30 µl (Mishima S, 1966), aunque en condiciones normales

esta cifra se establece entre 7 y 10 μl (Herrero-Vanrell R, 2007) (Fernández-Vila PC, 2012) (Mammo ZN, 2012). Durante las últimas décadas se observa una clara tendencia a desarrollar presentaciones que permitan reducir el volumen de la gota instilada. Desde el punto de vista de la biodisponibilidad y toxicidad, un volumen entre 5 y 15 μl podría resultar ideal. El exceso de volumen aplicado puede ser causa de efectos adversos innecesarios (Van Santvliet L, 2004)

10.2.3. OTROS CONSERVANTES

La toxicidad del BAK sobre las estructuras oculares está comprobada, aunque sigue resultando un conservante más seguro que otros como los derivados mercuriales o la clorhexidina. Los avances en la formulación de preparados oftálmicos han permitido la comercialización de formulaciones con conservantes menos tóxicos como los basados en complejos estabilizados de cloro y oxígeno (Purite®) o el perborato sódico, que inducen menos daño sobre las células epiteliales y conjuntivales (Herreras JM, 1992) (Jaenen N, 2007) (Herrero-Vanrell R, 2007).

El polyquaternium 1 (PQ-1) fue introducido a mediados de la década de los 80 como conservante para las soluciones de almacenamiento de las lentes de contacto (Noecker RJ, 2004) (Vaede D, 2010). Ha sido empleado en lágrimas artificiales y recientemente en preparados oftálmicos hipotensores. PQ-1 es un conservante policationico antimicrobiano, su peso molecular es elevado (9.000 Da), casi 27 veces mayor que el del BAK. Las bacterias cargadas negativamente atraen al PQ-1 que tiene fuerte carga positiva, mientras que las células epiteliales de la superficie ocular por el contrario, lo repelen. Al poseer

una molécula de gran tamaño altera la membrana de las células microbianas, pero no penetra las membranas de las células epiteliales. Además, al carecer de dominios hidrofóbicos no actúa como detergente y así resulta menos dañino para la superficie ocular (Tripathi BJ, 1992). Un estudio *in vitro* que comparó el efecto de citotoxicidad sobre las células epiteliales de la córnea, después de 24 horas tras exposición de BAK 0.01% y PQ-1 0.001%, mostró que el BAK causó una detención de la citocinesis y de la actividad mitótica, retracción celular inmediata y degeneración de las células epiteliales en 2 horas, mientras que el PQ-1 no tuvo efecto sobre la citocinesis ni sobre la actividad mitótica celular (Tripathi BJ, 1992).

Otros estudios en los que se compararon colirios con BAK y PQ-1 en cultivos de células epiteliales humanas, encontraron una toxicidad menor en el producto conservado con este último frente a lo que ocurría con las formulaciones conservadas con BAK (Brignole-Baudouin F, 2011) (Ammar N, 2008).

Aunque menos tóxico, el PQ-1 no está exento de efectos secundarios sobre la superficie ocular. En un estudio de Labbé A et al, el PQ-1 al 0.5% mostró disminución de la densidad de las células caliciformes de la conjuntiva, así como una disminución de la producción del componente acuoso de la película lagrimal (Labbé A, 2006). Otros estudios también demostraron el efecto dañino del PQ-1 sobre las células epiteliales de la córnea (Ammar N, 2008) (Ammar DA, 2010).

Recientemente, en 2012, Paimela T et al., analizaron la toxicidad de dos colirios en su forma comercializada, Travoprost® y Systane Ultra®, ambos conservados con PQ-1 y lo compararon frente al BAK aislado y al colirio Latanoprost® conservado con BAK. Encontraron que PQ-1 al 0.001% produjo

el mismo o más efecto tóxico sobre las células epiteliales corneales humanas que el BAK al 0.001%. Los resultados sugieren que, además del efecto citotóxico, PQ-1 indujo una respuesta inflamatoria, dando lugar a un incremento de la expresión de los marcadores proinflamatorios (IL-6, IL-8) a través de la vía NF- κ B (nuclear factor- κ B) (Paimela T, 2012).

10.2.4. EFECTO DE LA MEDICACIÓN LIBRE DE CONSERVANTES

Uno de los avances más importantes en el tratamiento tópico oftálmico ha sido el desarrollo de presentaciones libres de conservantes, bien en envases monodosis, o bien en forma de multidosis mediante la incorporación de filtros esterilizantes, como el sistema Abak® (Herrero-Vanrell R, 2007).

El efecto de la medicación antiglaucomatosa libre de conservantes sobre la superficie ocular se ha estudiado en diversos trabajos (Carenini BB, 2002) (Pisella PJ, 2002) (Ishibashi T, 2003) (Baudouin C, 2010). En el caso de pacientes en tratamiento hipotensor, hay estudios que demuestran que, tras el cambio de un tratamiento con colirios preservados a fármacos sin conservantes se consigue una rápida mejoría de la sintomatología, una significativa disminución de los procesos inflamatorios y citológicos presentes en conjuntiva y córnea, un aumento en el número de células caliciformes y una reducción en el daño sobre las células epiteliales (Baudouin C, 2010). Todo ello, según han sugerido diversos autores, puede tener un efecto beneficioso sobre el cumplimiento y la persistencia en el tratamiento (Baudouin C, 1998) (Denis P, 1993) (Campagna P, 1997) (Uusitalo H, 2008) (Hamacher T, 2008) (Zimmerman TJ, 2009).

Es frecuente que este tipo de tratamiento se presente en forma de envases monodosis. Esta presentación tiene el inconveniente de suponer un mayor coste y una teórica dificultad de manejo, especialmente para la población de edad avanzada (Baudouin C, 2010). Sin embargo, existe cierto debate sobre la dificultad de manipulación de los envase unidosos frente a los colirios multidosis y podemos citar el trabajo de Stone et al, quienes encontraron una mayor facilidad de manejo en las monodosis (Stone JL, 2009).

En relación con la influencia de este tipo de tratamientos sobre la flora bacteriana conjuntival, como indican Malkoc-Sen et al, no se han llevado a cabo estudios analizando el efecto de la medicación hipotensora sin conservante sobre la flora conjuntival de los ojos con glaucoma (Malkoc-Sen E, 2009).

11. GLAUCOMA Y FLORA CONJUNTIVAL. SITUACIÓN ACTUAL

Hasta el momento, no existen trabajos que demuestren una diferencia significativa en la prevalencia de cultivos bacterianos positivos entre pacientes con glaucoma y controles. Pero lo cierto es que no disponemos en la literatura de estudios comparativos con series lo suficientemente amplias que analicen este aspecto. Sin embargo, sí se ha demostrado cierta variación en el perfil de gérmenes que constituyen la flora bacteriana conjuntival del ojo con glaucoma. Se trata, en general, de trabajos basados en un limitado número de casos, por lo que, como aconseja en una de las últimas publicaciones Malkoc-Sen, es preciso realizar estudios sobre series más amplias para documentar las posibles diferencias entre grupos con glaucoma y grupos control (Malkoc-Sen E, 2009).

El interés de éste área, pendiente de estudio, sería valorar si el perfil habitual del paciente con glaucoma muestra unas características (edad, co-morbilidades u otras) que puedan suponer un mayor riesgo de presencia de bacterias potencialmente peligrosas; conocer si el empleo diario de medicación tópica antiglaucomatosa, bien por la propia manipulación o por la alteración de la superficie ocular característica de los ojos sometidos a terapia crónica, modifica la tasa o tipología de los aislamientos bacterianos; establecer el posible efecto inhibidor del crecimiento de gérmenes debido a la instilación de conservantes sobre la superficie ocular y, en el mismo sentido, identificar el efecto específico que pudiera tener la aplicación de fármacos libres de conservantes, aspecto no suficientemente estudiado hasta el momento (Malkoc-Sen E, 2009).

El conocimiento de estos aspectos podría permitir situar a los pacientes con glaucoma en un perfil particular de riesgo de endoftalmitis postoperatoria, adaptando la pauta de profilaxis y particularizándola todo lo posible. Este hecho adquiere una importancia especial dadas las características diferenciales de la EP en pacientes intervenidos de cirugía antiglaucomatosa. La existencia de una ampolla filtrante significa que el riesgo de endoftalmitis no se circunscribe al periodo del postoperatorio inmediato, sino que se mantiene indefinidamente en el tiempo.

JUSTIFICACIÓN DEL TEMA

La flora bacteriana conjuntival coloniza la superficie ocular sin dar lugar, en condiciones normales, a patología. Sin embargo, en determinadas situaciones de reducción de los mecanismos habituales de defensa, estos gérmenes pueden invadir el espacio intraocular dando lugar a una endoftalmitis. Esta situación de riesgo potencial está representada fundamentalmente por las intervenciones quirúrgicas intraoculares. La endoftalmitis postoperatoria tiene una enorme importancia no tanto por su frecuencia, ciertamente baja, cuanto por los potenciales efectos devastadores que puede tener sobre la visión.

Los gérmenes colonizadores habituales de la conjuntiva son responsables de un importante porcentaje de las endoftalmitis postquirúrgicas. De ahí el interés en conocer las características de esa flora, de cara a establecer protocolos adecuados de profilaxis preoperatoria.

En el caso del glaucoma este conocimiento puede tener un interés especial. Todos los recientes trabajos publicados sobre el tema consideran la superficie ocular del ojo afecto de glaucoma como una superficie alterada, encuadrada dentro del concepto de *Enfermedad de Superficie Ocular*. Este deterioro de la superficie, en forma de modificaciones de las características físico-químicas de la lágrima y alteraciones histológicas de la conjuntiva se relaciona con el empleo crónico de colirios hipotensores, bien por efecto directo de los principios activos o por acción de los conservantes empleados para preservar

las presentaciones. De acuerdo con esto, se podría considerar que el ojo sometido a tratamiento crónico antiglaucomatoso presenta una capacidad defensiva reducida frente a la agresión bacteriana. A esta vulnerabilidad se añade el riesgo de contaminación bacteriana inherente a la manipulación repetida y mantenida que exige la terapia hipotensora. Por otro lado, en el caso de ojos sometidos previamente a cirugía antiglaucomatosa, la presencia de una ampolla filtrante supone una reducción en el efecto barrera de la misma y facilita la entrada de gérmenes a la ampolla en primer paso (blebitis) y al interior del globo, posteriormente (endofthalmitis).

De este modo, frente a un ojo normal, el hecho de que un ojo padezca un glaucoma puede suponer, por distintas vías, una mayor probabilidad de presentar un proceso infeccioso y una mayor repercusión del mismo en caso de producirse.

El motivo de este trabajo es estudiar la influencia del tratamiento tópico hipotensor por vía tópica ocular sobre la flora bacteriana conjuntival. Cualquier modificación de esta población bacteriana, en un ojo de especial vulnerabilidad y riesgo como el ojo con glaucoma, podría tener una importante repercusión sobre el riesgo de endofthalmitis.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

La instilación repetida y crónica de fármacos hipotensores por vía tópica ocular modifica las características habituales de la flora bacteriana conjuntival.

OBJETIVOS

-OBJETIVO PRIMARIO:

-Analizar las características de la flora bacteriana conjuntival en ojos diagnosticados de glaucoma o hipertensión ocular, sometidos a tratamiento crónico mediante instilación de fármacos hipotensores por vía tópica ocular.

-OBJETIVOS SECUNDARIOS:

-Comparar las características de la flora bacteriana de ojos sometidos a tratamiento tópico hipotensor ocular con la correspondiente a una población de pacientes no sometidos a tratamiento por vía tópica ocular.

-Estudiar la repercusión del tratamiento tópico antiglaucomatoso sobre la flora bacteriana conjuntival, en relación con distintas variables del tratamiento (duración, número de principios activos, número de colirios, número de instilaciones, cantidad aplicada de BAK).

-Analizar la repercusión añadida de la existencia de una cirugía filtrante previa sobre el efecto del tratamiento tópico hipotensor en la flora bacteriana conjuntival.

-Estudiar el efecto de la suspensión del empleo de conservantes (mediante el uso de tratamientos libres de los mismos) sobre la flora bacteriana.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio retrospectivo, transversal, de series de casos y comparación de series de casos. Departamento de Oftalmología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA:

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética (CEIC) de la Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, de Madrid.

Código de Estudio: URC-COL-2013-01.

Fecha de aprobación: 28 de julio de 2014.

POBLACIÓN:

Se incluyeron, como Grupo de Estudio (GE), todos los pacientes admitidos consecutivamente para cirugía, procedentes de la Sección de Glaucoma, con diagnóstico previo de glaucoma o hipertensión ocular, a los que se indicó tratamiento quirúrgico bien de catarata, glaucoma o cirugía combinada de

glaucoma y catarata, durante el periodo comprendido entre julio de 2005 y julio de 2013.

Como Grupo Control (GC) se incluyeron los pacientes que consecutivamente, y a lo largo del mismo periodo, fueron remitidos a la consulta de pre-anestesia exclusivamente para cirugía de catarata, no diagnosticados de glaucoma y no sometidos a tratamiento tópico crónico ocular. Se excluyeron todas las cirugías de cataratas combinadas con cualquier otro tipo de cirugía ocular y las cirugías de catarata del segundo ojo de cada paciente, en su caso.

Para ello, se programó una búsqueda en la base de datos de la Consulta pre-anestésica empleando los siguientes criterios de búsqueda:

-GRUPO DE ESTUDIO (GE):

- 1/ Origen: Sección de Glaucoma. Departamento de Oftalmología.
- 2/ Diagnóstico: Glaucoma en cualquiera de sus subtipos o hipertensión ocular.
- 3/ Indicación quirúrgica. Cualquiera de las siguientes:

a/Cirugía de cristalino (catarata)

b/Cirugía de glaucoma, en sus diferentes variantes técnicas.

En nuestro caso, podía tratarse de las técnicas de trabeculectomía, esclerectomía profunda no perforante o implante de dispositivo de drenaje. Asimismo, cirugía combinada simultánea de catarata con cualquiera de los procedimientos antiglaucomatosos referidos.

-GRUPO CONTROL (GC):

1/ Origen: Sección de Polo Anterior. Departamento de Oftalmología

2/ Diagnóstico: Catarata

3/ Indicación quirúrgica. Cirugía de cristalino como único procedimiento previsto, quedando excluido cualquier caso con indicación de un procedimiento combinado que asociara otra técnica quirúrgica a la extracción del cristalino.

4/ Ausencia de tratamiento tópico hipotensor, quedando excluidos aquellos casos que lo tuvieran indicado.

5/ Fecha de la consulta de pre-anestesia: para seleccionar únicamente la primera cirugía de cataratas de cada paciente.

En la consulta pre-anestésica se registraron, en todos los casos, y de modo protocolizado, los siguientes datos: fecha, nombre, código de historia clínica, edad, sexo, datos antropométricos, antecedentes (especificando reacciones de hipersensibilidad), enfermedades intercurrentes, tratamientos habituales (generales y oftalmológicos), resultado de pruebas analíticas, radiográficas y electrocardiográficas, sección de procedencia e indicación quirúrgica. Estos datos quedaron registrados sistemáticamente en una base de datos Access de Microsoft Office 2003.

Los criterios de definición de las comorbilidades, que se analizaron en el presente estudio, se describen en la Tabla 4.

Tabla 4.

Definición de las variables en relación con las enfermedades sistémicas coexistentes

<i>Diabetes</i>	Pacientes que refieren ese diagnóstico y/o en tratamiento con hipoglucemiantes y/o con niveles de glucosa en sangre superiores a 126 mg/dl, en ayunas.
<i>Enf. pulmonares</i>	Pacientes que refieren asma o EPOC y/o usuarios de inhaladores, y/o dependientes de aporte de oxígeno y/o patrón compatible con EPOC en la radiografía de tórax
<i>Fumadores (y ex-)</i>	Condición referida por el paciente
<i>Insuficiencia renal</i>	Pacientes que refieren este diagnóstico y/o con niveles de creatinina en sangre superiores a 1,2 mg/dl
<i>Hipertensión arterial</i>	Pacientes que refieren esta condición y/o en tratamiento con hipotensores arteriales por ese motivo.
<i>Cardiopatía isquémica</i>	Pacientes que refieren este diagnóstico
<i>Insuficiencia cardíaca</i>	Pacientes que refieren cualquier grado de insuficiencia cardíaca
<i>Cifoescoliosis</i>	Aquellos pacientes con este hallazgo en la radiografía de tórax , descrito por el especialista en Medicina Interna
<i>ACV</i>	Pacientes con antecedente de accidente cerebro-vascular previo

Siguiendo el protocolo preoperatorio habitual en nuestro centro, el mismo día de su asistencia a la Consulta pre-anestésica, a todos los pacientes se les realizó un análisis microbiológico del exudado conjuntival. Las bacterias identificadas se registraron junto con el código de la historia del paciente y la

fecha de toma de muestra, en la base de datos del laboratorio que, retrospectivamente, se exportó a una base de datos Access de Microsoft Office 2003.

Las dos bases de datos resultantes se vincularon utilizando como enlace el código de la historia del paciente. Cuando fue necesario, se realizaron las comprobaciones precisas recurriendo al sistema computerizado de registro general de consultas, hospitalizaciones y procesos quirúrgicos del hospital y mediante la revisión de las historias clínicas.

RECLUTAMIENTO. FLUJO DE CASOS

-GRUPO CONTROL (GC):

El número de pacientes que reunían los criterios de diagnóstico e indicación a lo largo del periodo señalado fue de 13.538. En el caso de los pacientes sometidos a una segunda cirugía durante el periodo se seleccionó, en todos los casos, el primero cronológicamente de los episodios.

-GRUPO DE ESTUDIO (GE):

Un total de 1.133 episodios registrados cumplían los criterios de inclusión (glaucoma o hipertensión ocular sometidos a tratamiento tópico hipotensor ocular) dentro del intervalo de fechas señalado. Estos registros correspondían a 654 pacientes.

Para todos los pacientes que cumplían los criterios de inclusión, tanto del Grupo de Estudio como del Grupo Control, se estableció un protocolo de estudio (hoja electrónica de recogida de datos) en el que se incluyeron los datos detallados en la Tabla 5.

Tabla 5. Tabla de recogida de datos.
Datos comunes para el Grupo Estudio (GE) y el Grupo Control (GC)

- Código de historia clínica
 - Edad
 - Sexo
 - Ojo de estudio
 - Indicación quirúrgica
 - Fecha de cultivo del exudado conjuntival y fecha de intervención
 - Datos antropométricos (talla, peso, índice de masa corporal (IMC))
 - Enfermedades coexistentes
 - Tratamientos sistémicos
-

En el Grupo de Estudio (GE) se incluyeron, además de los señalados para el Grupo Control, los datos referidos al proceso glaucomatoso.

Estos incluían las características del proceso y de la terapia farmacológica precisa para su tratamiento y se indican en la Tabla 6.

Tabla 6. Tabla de recogida de datos.
Datos específicos para el Grupo de Estudio (GE)

-Tipo de glaucoma

-Estado, en relación al cristalino (fáquico, pseudofáquico, afáquico)

-Antecedente de cirugía de glaucoma; número de intervenciones.

-Tiempo transcurrido desde la última intervención, si procedía

-Características del tratamiento tópico hipotensor:

-Tiempo de evolución (tiempo de tratamiento, en meses)

-Número de colirios (envases) utilizados

-Número de instilaciones /día

-Número de principios activos requeridos

-Grupos farmacológico utilizados:

Presentaciones simples:

-beta-bloqueantes

-inhibidores de la anhidrasa carbónica

-derivados de las prostaglandinas

-agonistas alfa-adrenérgicos

Combinaciones fijas de beta-bloqueantes asociados a:

-inhibidores de la anhidrasa carbónica

-derivados de las prostaglandinas

-alfa-adrenérgicos

La recopilación de estos datos requeridos se realizó mediante revisión directa de cada una de las historias clínicas. Los sucesivos pasos de selección se muestran en las Figuras 6.

GRUPO DE ESTUDIO.

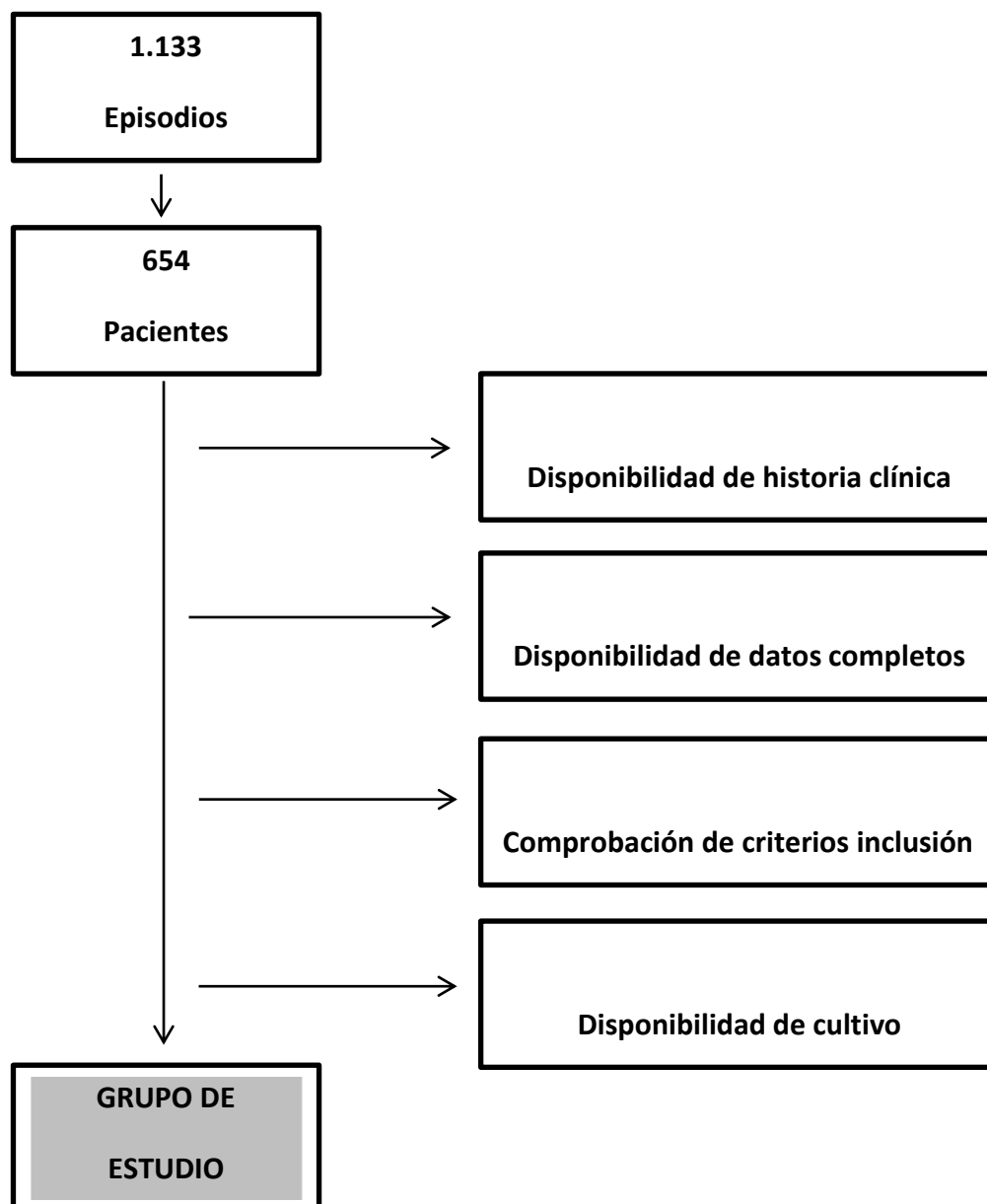


Figura 6. Grupo de Estudio. Proceso.

El Grupo de Estudio (GE) fue dividido en diferentes subgrupos atendiendo a los siguientes criterios:

- Tipo de glaucoma
- Antecedente de cirugía antiglaucomatosa previa
- Número de instilaciones diarias de fármacos antiglaucomatosos tópicos
- Número de principios activos que constituían el tratamiento
- Número de envases utilizados para aplicar el tratamiento
- Tiempo transcurrido bajo tratamiento médico tópico mantenido
- Cantidad estimada de BAK por día aplicada sobre el ojo

Los subgrupos resultantes de aplicar estos criterios fueron los siguientes:

-SEGÚN EL TIPO DE GLAUCOMA.

Atendiendo al diagnóstico adjudicado a cada caso en la historia clínica, los pacientes fueron asignados a los distintos subgrupos de glaucoma, de acuerdo con la terminología clínica habitual.

-SEGÚN LA EXISTENCIA DE ANTECEDENTE DE CIRUGÍA ANTIGLAUCOMATOSA PREVIA.

Con objeto de identificar el posible efecto de una intervención quirúrgica antiglaucomatosa previa, los pacientes del grupo de estudio fueron subdivididos en dos grupos como se muestra en la Figura 7

GE 1.

Pacientes en tratamiento hipotensor no intervenidos previamente de ningún tipo de cirugía antiglaucomatosa

GE 2.

Pacientes en tratamiento hipotensor previamente intervenidos mediante un procedimiento quirúrgico antiglaucomatoso, excluidos tratamientos con láser.

GRUPO DE ESTUDIO.

OPERADOS / NO OPERADOS DE GLAUCOMA

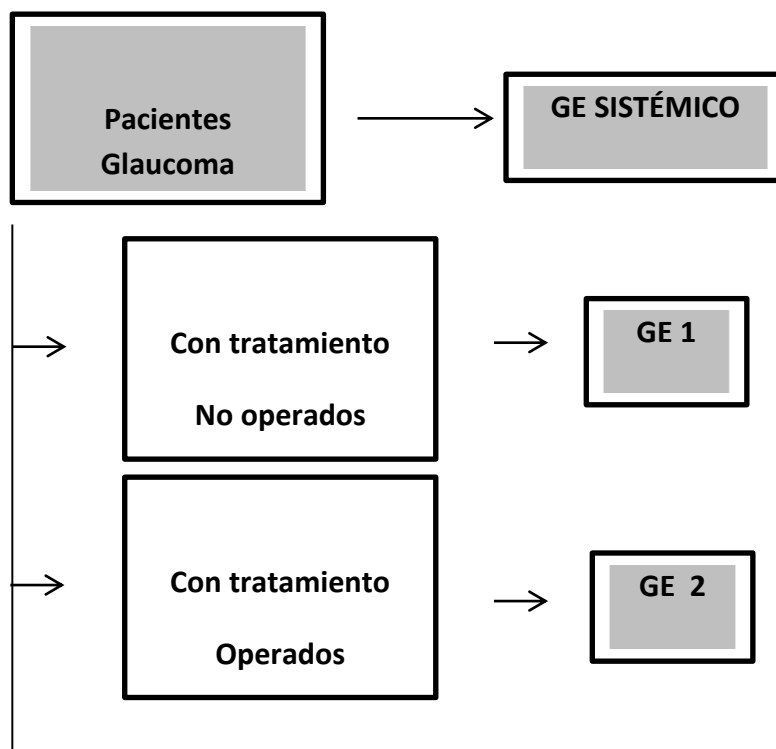


Figura 7. Grupo de Estudio. Operados / No operados glaucoma

-SEGÚN EL NÚMERO DE INSTILACIONES DIARIAS DE FÁRMACOS ANTIGLAUCOMATOSOS TÓPICOS (NÚMERO DE GOTAS / DÍA):

Se definieron criterios de clasificación y comparación, considerando el número de gotas instiladas, independientemente del número de principios activos incluidos en el colirio:

- Una instilación frente a más de tres instilaciones / día
- Dos o menos instilaciones frente a más de tres instilaciones / día
- Dos o menos instilaciones frente a cuatro o más instilaciones / día

-SEGÚN EL NÚMERO DE ENVASES UTILIZADOS PARA APLICAR EL TRATAMIENTO:

- Pacientes que utilizaban un envase
- Pacientes que utilizaban dos o más envases

-SEGÚN EL NÚMERO DE PRINCIPIOS ACTIVOS (PPAA) QUE CONSTITUÍAN EL TRATAMIENTO:

- Pacientes cuyo tratamiento estaba constituido por uno o dos PPAA
- Pacientes cuyo tratamiento estaba constituido por más de tres PPAA.

-SEGÚN EL TIEMPO TRANSCURRIDO BAJO TRATAMIENTO MÉDICO MANTENIDO:

Atendiendo al tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hipotensor tópico. Inicialmente se definieron dos puntos de corte (12 y 18 meses).

- Tratamiento tópico durante un periodo ≤ 12 meses vs > 12 meses
- Tratamiento tópico durante un periodo ≤ 18 meses vs > 18 meses

Posteriormente, con objeto de definir un grupo con un periodo mínimo de tratamiento se estableció un nuevo punto de corte a los tres meses de tratamiento:

- Tratamiento tópico durante un periodo ≤ 3 meses vs > 3 meses

-SEGÚN LA CANTIDAD ESTIMADA DE CONSERVANTE (CLORURO DE BENZALKONIO (BAK)) APLICADA SOBRE EL OJO POR DÍA.

Ante la carencia de una fórmula disponible para el cálculo de la cantidad exacta de BAK aplicada al ojo con cada tratamiento, optamos por definir un método de estimación que permitiera dividir los casos en función de la cantidad de conservante aplicada sobre el ojo. De las variables que concurren, sólo conocemos con exactitud la concentración del BAK en el colirio (oscila entre 0,004% y 0,025%). El volumen de la gota aplicada es muy variable, según el

diseño del dispensador, pero también según la posición o ángulo de instilación. Además, existe una gran variabilidad en la cantidad de líquido que es capaz de contener el saco conjuntival, muy variable de unos individuos a otros. Finalmente, las características de la película lagrimal, el lagrimeo reflejo (que puede estar condicionado por el pH del producto) o la actitud post instilación del propio pacientes, entre otros factores, van a modificar la cantidad de BAK a la que queda expuesta la superficie ocular.

Por todo ello, con el propósito de disponer de una referencia, aunque fuera aproximada, de un modo empírico y aceptando las limitaciones del procedimiento, elaboramos una fórmula para estimar la cantidad de BAK aplicada.

Conocemos la concentración de BAK en cada colirio. Aunque el volumen de la gota sea muy variable de un dispositivo a otro (entre 33,8 y 63,4µl) (Antón-López A, 1992), (German EJ, 1999) despreciamos este dato, pues el saco conjuntival no admite tales volúmenes. Su capacidad, en condiciones normales, se estima entre 7 y 10 µl (Herrero-Vanrell R, 2007) (Mammo ZN, 2012) (Fernández-Vila PC, 2012) Por lo tanto, conocida la concentración de BAK de cada presentación, calculamos la cantidad existente en 10µl y lo multiplicamos por el número de instilaciones empleadas del fármaco. De este modo estimamos la cantidad de BAK/día que supone la utilización de cada uno de los colirios comercializados. Finalmente, sumamos las cantidades obtenidas en caso de uso simultáneo de más de un colirio.

Una vez estimada la cantidad de BAK (en mg por día) aplicada a cada paciente, dividimos el grupo de estudio según esta variable, de acuerdo a dos puntos de corte que establecieron tres categorías:

1-Menor cantidad de BAK/día:	(<0,002mg)
2-Cantidad intermedia de BAK/día:	(0,002-0,003mg)
3-Mayor cantidad de BAK/día	(>0,003mg)

GRUPO DE ESTUDIO PARA EL ANÁLISIS DEL EFECTO DE LA PRESENCIA DE UNA AMPOLLA DE FILTRACIÓN SUBCONUNTIVAL

Se individualizó un grupo constituido por aquellos casos que fueron estudiados en dos fases diferentes (antes y después de ser intervenidos mediante cirugía filtrante). La secuencia de estudio fue la siguiente: en primer lugar, fueron analizados dentro del grupo de estudio 1 y, por lo tanto, antes de ser operados de glaucoma; posteriormente, fueron analizados como pertenecientes al grupo de estudio 2 (una vez intervenidos de cirugía filtrante).

GRUPOS DE ESTUDIO PARA EL ANÁLISIS DE COMORBILIDADES

A la hora de estudiar y comparar la prevalencia de los principales procesos sistémicos y su relación con la flora bacteriana conjuntival se dispuso del total de pacientes en tratamiento tópico hipotensor (GES), tanto operados como no operados previamente.

-Como grupo control se estudió el mismo (GC) descrito para el estudio de la flora bacteriana.

GRUPO CON TRATAMIENTO LIBRE DE CONSERVANTE

Ante los primeros resultados analizados, se consideró de interés incorporar al estudio un nuevo grupo al que se denominó Grupo libre de conservante. Este criterio no pudo ser aplicado durante la fase retrospectiva del estudio, dado que en esa época no había disponibilidad de fármacos suficientes para establecer una terapia hipotensora totalmente libre de conservantes. Sin embargo, en 2013, ya se disponía en España tanto de beta-bloqueantes como de derivados de las prostaglandina en presentación en monodosis y libre de conservantes.

Con esta intención, de modo prospectivo, se incluyeron en este grupo, a lo largo de un año natural (de julio de 2013 a julio de 2014), todos los pacientes que cumplieran los criterios de inclusión definidos para el Grupo de Estudio y que, además, estuvieran bajo tratamiento médico hipotensor susceptible de ser sustituido por una terapia equivalente pero libre de conservantes. Si esto resultaba viable, se procedió a pautar un tratamiento tópico hipotensor mediante presentaciones en envases monodosis y sin conservantes previamente a la realización del estudio microbiológico

Las características de cada uno de los grupos fueron analizadas y comparadas con el grupo de estudio. Del mismo modo, se analizaron las características de los subgrupos y comparadas frente al grupo control y frente al resto de subgrupos de cada variable de estudio.

MÉTODO MICROBIOLÓGICO

Siguiendo el protocolo establecido en el Departamento de Oftalmología, la toma de muestra para estudio se llevó a cabo, en todos los casos, en el laboratorio de Microbiología, a las 8,30 horas (am), del mismo día en que los pacientes acudieron a la valoración pre-anestésica. Previamente, se instruyó a los mismos para acudir al hospital sin lavarse los ojos y evitando la instilación de cualquier tipo de colirio desde la noche anterior.

La toma se realizó con 3 asas estériles de plástico de 1 µl, extendiendo su contenido directamente sobre cada uno de los 3 medios de cultivo utilizados (agar-sangre agar-MacConkey y agar-chocolate). Los ágares sangre y MacConkey se incubaron en aerobiosis y el agar-chocolate con 6% de CO₂, todos a 36 ± 1° C. Se hizo una primera lectura de las placas a las 48 horas de incubación, reincubando el agar-chocolate 5 días más con 6% de CO₂ para aislar bacterias microaerófilas de crecimiento lento. Todos los aislamientos de Staphylococci manitol-positivos, así como los manitol-negativos aislados en cantidades superiores a 5 unidades formadoras de colonias (UFC) por µl y los Enterococci, se identificaron con paneles PC23 ó PC 22 ó con pruebas de Manitol, Coagulasa, para Staphylococci; y Manitol, Catalasa y Bilis-Esculina, para Enterococci. Los bacilos Gram negativos de crecimiento rápido y no exigente con los paneles PC37 ó PC38 ó con galerías API-20E y API-20NE. Los *Haemophilus* y diplococci Gram negativos con paneles HNID.

Todos los paneles se leyeron en el analizador AutoScan4, de la casa Dade-Behring (más tarde Siemens Healthcare) al igual que la procedencia de los paneles. Las galerías API procedían de la casa comercial Biomerieux. Los

aislamientos de Streptococci se identificaron por su producción de hemólisis y su sensibilidad a la optoquina. Las bacterias restantes se identificaron por la morfología de sus colonias, sus características de crecimiento y su tinción de Gram. Todas las bacterias se agruparon para obtener tamaños de muestras que permitieran la comparación estadística.

Las bacterias identificadas se agruparon para obtener mayor número de aquellas menos prevalentes. Esta agrupación se realizó teniendo en cuenta su típica ubicación y probable procedencia hasta llegar a la superficie ocular. De acuerdo con estos criterios se formaron los siguientes grupos:

BACTERIAS TÍPICAS DE LA PIEL Y LAS MUCOSAS

- *Corynebacterium xerosis*
- *Propionibacterium* especies
- Otros bacilos Gram positivos
- *Staphylococcus aureus*
- Staphylococci coagulasa negativos

BACTERIAS TÍPICAS DEL TRACTO RESPIRATO

- Diplococci Gram negativos
- *Haemophilus* especies
- *Streptococcus pneumoniae*
- Otros Streptococci

BACTERIAS DE OTROS ORIGENES

- Enterococcus especies
- Bacilos Gram negativos no fermentadores
- Enterobacterias.

El hecho de agrupar las bacterias implica que un mismo paciente puede tener más de una bacteria del mismo grupo. Este efecto solo es importante en el grupo SCN por ser el más prevalente en la conjuntiva. Como consecuencia de este efecto, en la comparación de las proporciones de bacterias agrupadas, la prevalencia de bacterias en cada grupo puede ser mayor que la prevalencia de pacientes portadores de cada grupo de bacterias.

MÉTODO ESTADÍSTICO

Se realizaron análisis descriptivos en todas las variables del estudio. Los resultados de las variables categóricas se muestran como frecuencias y porcentajes, mientras que los resultados de las variables numéricas se expresan como media y desviación típica.

La asociación de cada grupo bacteriano con cada uno de los grupos definidos fue estudiada usando la prueba Ji cuadrado para variables categóricas y la prueba T de Student para variables continuas.

Se usaron modelos de regresión logística para estudiar la asociación de los grupos de bacterias conjuntivales y las diferentes comorbilidades, expresando sus resultados como *odds ratios* con sus respectivos intervalos de confianza del 95%. Todos los análisis se realizaron teniendo en cuenta efecto de la edad y del sexo, utilizando modelos de regresión logística multivariante, dada la influencia de estas variables en la prevalencia de las bacterias conjuntivales descrita en estudios previos (Rubio EF, 2006) (Fernández-Rubio, 2013).

Estos análisis se realizaron mediante el programa Epidat, versión 3.1 (producido por la PanAmerican Health Organization, Washington, DC, USA y la Consejería de Sanidad de la Junta de Galicia, La Coruña, España; <http://dxsp.sergas.es>) y el programa IBM SPSS STATISTICS (versión 21, IBM Corporation, Armonk, NY, USA). Para todos los análisis se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS:

Para su descripción, dividiremos los resultados obtenidos en los siguientes apartados:

1. RESULTADO DEL RECLUTAMIENTO DE CASOS
2. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA POBLACIÓN ANALIZADA
3. PREVALENCIA DE ENFERMEDADES SISTÉMICAS
CONCOMITANTES
4. COMPARACIÓN ENTRE LOS GRUPOS DE ESTUDIO
5. RESULTADOS DE LOS CULTIVOS DEL EXUDADO CONJUNTIVAL
6. COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LOS CULTIVOS
7. RESULTADOS SEGÚN DIFERENTES VARIABLES DE
TRATAMIENTO
8. RESULTADOS SEGÚN SUBTIPOS DE GLAUCOMA
9. ESTUDIO DE CASOS CON DOBLE CULTIVO:
PRE Y POST CIRUGÍA FILTRANTE
10. ANÁLISIS DEL GRUPO DE CASOS EN TRATAMIENTO LIBRE DE
CONSERVANTES

1. RESULTADO DEL RECLUTAMIENTO DE CASOS

GRUPO DE ESTUDIO.

Los 1.133 episodios registrados que cumplían los criterios de inclusión y exclusión señalados correspondían a 654 pacientes. Se incluyó únicamente el primer episodio cronológicamente de cada paciente. La valoración y recogida de datos se realizó mediante estudio directo de las historias clínicas. Se pudo disponer de los datos completos de 608 pacientes del total de potencialmente incluibles. En 22 pacientes no fue posible disponer de las historias clínicas por haberse producido el fallecimiento del paciente; en 6 casos, por no tener acceso a la historia por motivos no conocidos, en 18 pacientes, las historias clínicas no aportaban la información suficiente para completar el protocolo requerido. Finalmente, al revisar los datos de esas 608 historias clínicas disponibles, se excluyeron 19 que no necesitaban tratamiento médico hipotensor tras ser intervenidos de glaucoma, 8 casos al comprobar que no cumplían los criterios exigidos y otros 8 al tratarse de menores de 18 años dadas las limitaciones del estudio microbiológico, debido a la dificultad de obtener la muestra para el cultivo en las mismas condiciones basales que en el caso de los adultos.

Como resultado de estas exclusiones, el número final de pacientes del Grupo de Estudio que cumplían los criterios propuestos y de los que se pudo disponer de la totalidad de datos requeridos fue de 573. El flujo de casos se muestra de manera gráfica en la Figura 8.

DIAGRAMA DE FLUJO. GRUPO DE ESTUDIO

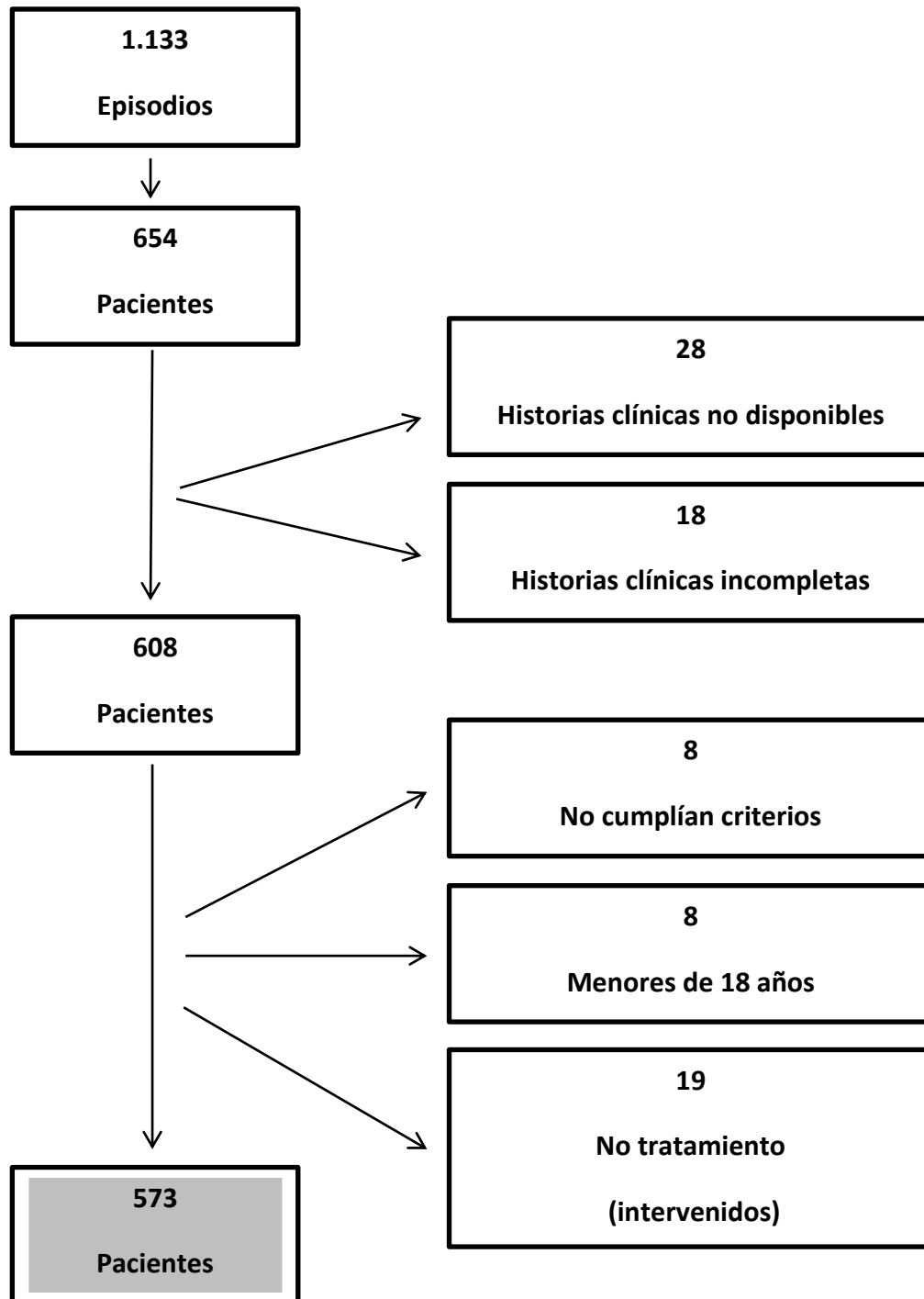


Figura 8. Diagrama de flujo. Grupo de Estudio (I)

Los subgrupos resultantes de aplicar los criterios definidos fueron los siguientes:

-SEGÚN LA EXISTENCIA DE ANTECEDENTE DE CIRUGÍA ANTIGLAUCOMATOSA PREVIA.

Con objeto de estudiar el efecto del tratamiento tópico, independientemente de la existencia de una cirugía antiglaucomatosa previa, los pacientes del grupo de estudio fueron subdivididos en dos grupos:

GE 1.

Pacientes en tratamiento hipotensor no intervenidos previamente de ningún tipo de cirugía antiglaucomatosa (441 casos)

GE 2.

Pacientes en tratamiento hipotensor previamente intervenidos mediante un procedimiento quirúrgico antiglaucomatoso, excluidos tratamientos con láser (132 casos). Para el estudio propiamente microbiológico se descartaron 16 casos, al haber transcurrido menos de 6 meses desde la intervención, con objeto de evitar posibles interferencias debidas a los tratamientos pre y post operatorios utilizados.

Esta subdivisión se muestra de modo gráfico en la Figura 9.

DIAGRAMA DE FLUJO. GRUPO DE ESTUDIO

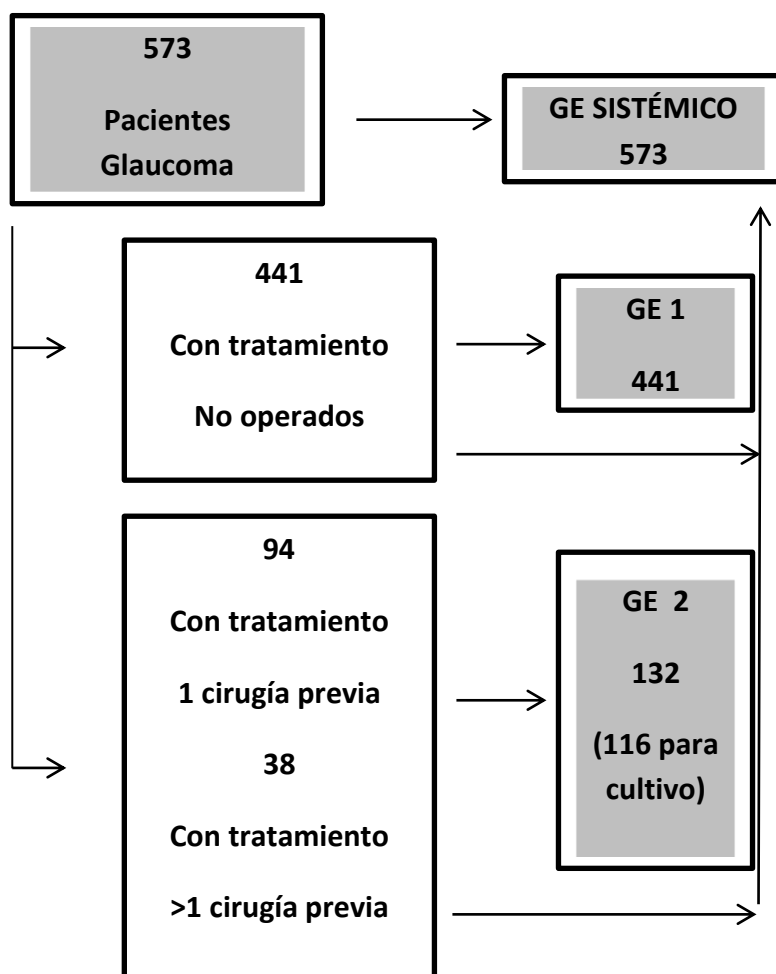


Figura 9. Diagrama de flujo. Grupo de Estudio (II)

GRUPO CONTROL

13.538 pacientes consecutivos reunían los criterios planteados de diagnóstico (catarata) e indicación quirúrgica (cirugía de cristalino). Se identificaron y excluyeron 608 casos al comprobar que estaban sometidos a tratamiento hipotensor ocular. De este modo el número de final de casos incluidos en el grupo control fue de 12.930.

GRUPOS DE ESTUDIO PARA EL ANÁLISIS DE LA FLORA BACTERIANA

La Tabla 7 muestra de modo esquemático los grupos con su característica identificativa y poblaciones creados para el estudio de la flora bacteriana conjuntival.

Tabla 7. Grupo de estudio para el análisis de la flora bacteriana conjuntival

GE 1. PACIENTES EN TRATAMIENTO TÓPICO HIPOTENSOR OCULAR

NO OPERADOS DE GLAUCOMA

N= 441

GE 2. PACIENTE EN TRATAMIENTO TÓPICO HIPOTENSOR

OPERADOS DE GLAUCOMA

N=132 (116 PARA DATOS MICROBIOLÓGICOS)

GC. GRUPO CONTROL

NO GLAUCOMA. NO TRATAMIENTO. NO INTERVENIDOS

N= 12.930

GRUPO DE ESTUDIO PARA EL ANÁLISIS DEL EFECTO DE LA PRESENCIA DE UNA AMPOLLA DE FILTRACIÓN SUBCOJUNTIVAL

Se individualizó un grupo constituido por 119 casos que fueron estudiados en dos fases diferentes. En primer lugar, dentro del grupo de estudio 1 y, por lo tanto, antes de ser operados de glaucoma. Posteriormente, fueron analizados como pertenecientes al grupo de estudio 2 (una vez intervenidos de cirugía

filtrante). De este grupo de 119, en 116 casos pudimos disponer de los resultados tanto del cultivo inicial como del realizado una vez intervenidos de cirugía filtrante.

Este proceso se muestra gráficamente en la Figura 10.

GRUPO DE ESTUDIO PRE Y POST CIRUGÍA FILTRANTE

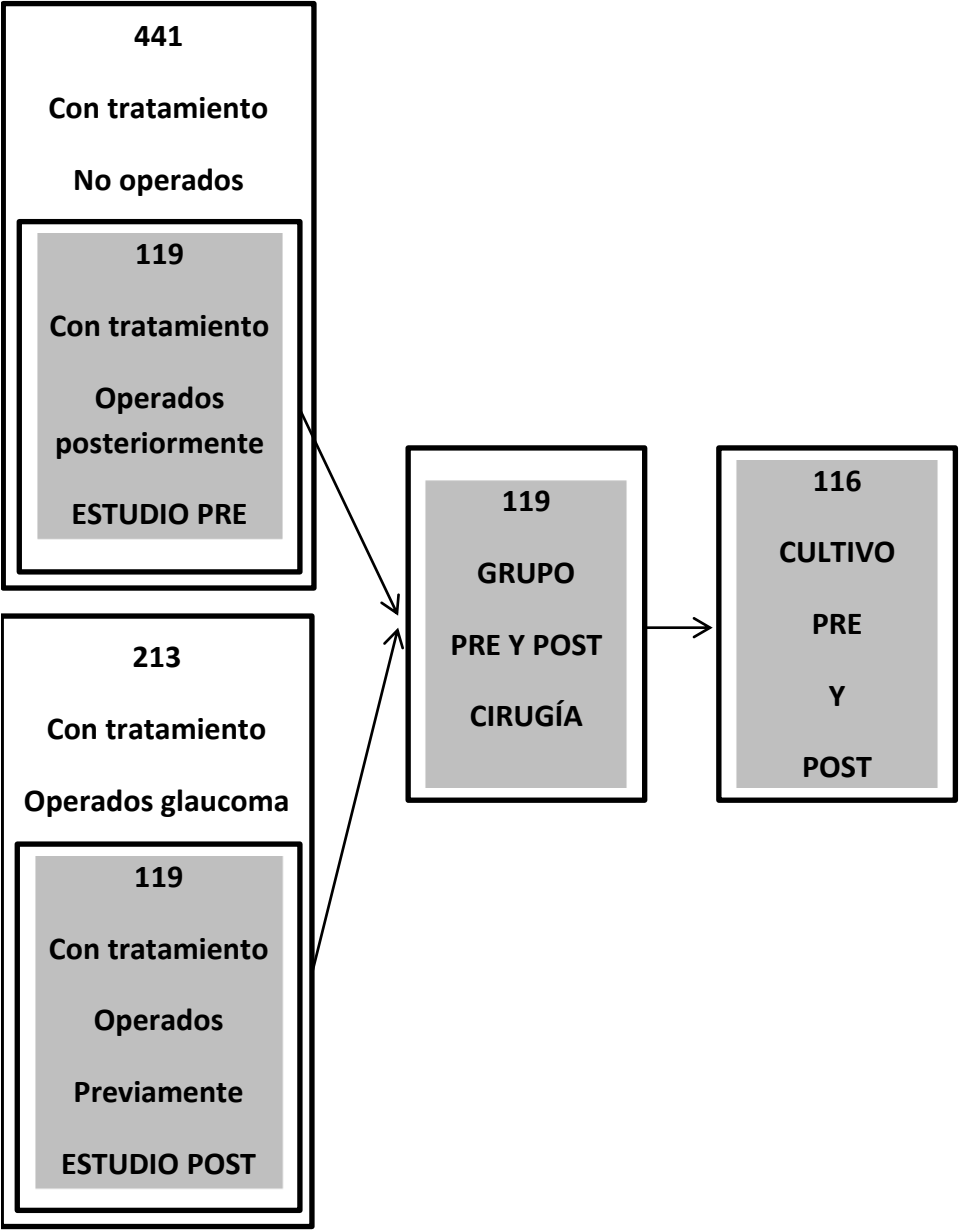


Figura 10. Grupo de estudio pre y post cirugía filtrante

GRUPOS DE ESTUDIO PARA EL ANÁLISIS DE COMORBILIDADES

A la hora de estudiar y comparar la prevalencia de los principales procesos sistémicos y su relación con la flora bacteriana conjuntival se dispuso de un total de 573 pacientes en tratamiento tópico hipotensor (GES). Este conjunto estaba integrado por la suma de los Grupos de Estudio 1 y 2

Como control se estudió el mismo grupo (GC) descrito para el estudio de la flora bacteriana.

GRUPO CON TRATAMIENTO LIBRE DE CONSERVANTE.

Ante los primeros resultados analizados, se consideró de interés incorporar al estudio un nuevo grupo al que se denominó Grupo libre de conservante. Este criterio no pudo ser aplicado durante la fase retrospectiva del estudio, dado que en esa época no había disponibilidad de fármacos suficientes para establecer una terapia hipotensora totalmente libre de conservantes. Sin embargo, en 2013 ya se disponía en España tanto de beta-bloqueantes como de derivados de las prostaglandina en presentación en monodosis y libre de conservantes.

Con este objetivo, de modo prospectivo, se incluyeron en este grupo, a lo largo de un año natural (de julio de 2013 a julio de 2014), todos los pacientes que cumplieran los criterios de inclusión definidos para el Grupo de Estudio y que, además, estuvieran bajo tratamiento médico hipotensor susceptible de ser sustituido por una terapia equivalente pero libre de conservantes. Si esto resultaba viable, se procedió a pautar un tratamiento tópico hipotensor

mediante presentaciones en envases monodosis y sin conservantes previamente a la realización del estudio microbiológico. 98 ojos de 78 pacientes cumplieron positivamente estas características. Todos ellos fueron tratados con BB, DP o ambos según indicación clínica, siempre en presentaciones monodosis y sin conservantes. Según el mismo criterio aplicado en el Grupo de Estudio, se consideró únicamente el primer episodio cronológicamente de cada paciente. De los 78 casos analizados, en 8 no fue posible disponer del cultivo. Como resultado, el Grupo quedó constituido por 70 casos. El diagrama de flujo de este grupo se presenta en la Figura 11.

GRUPO LIBRE DE CONSERVANTES

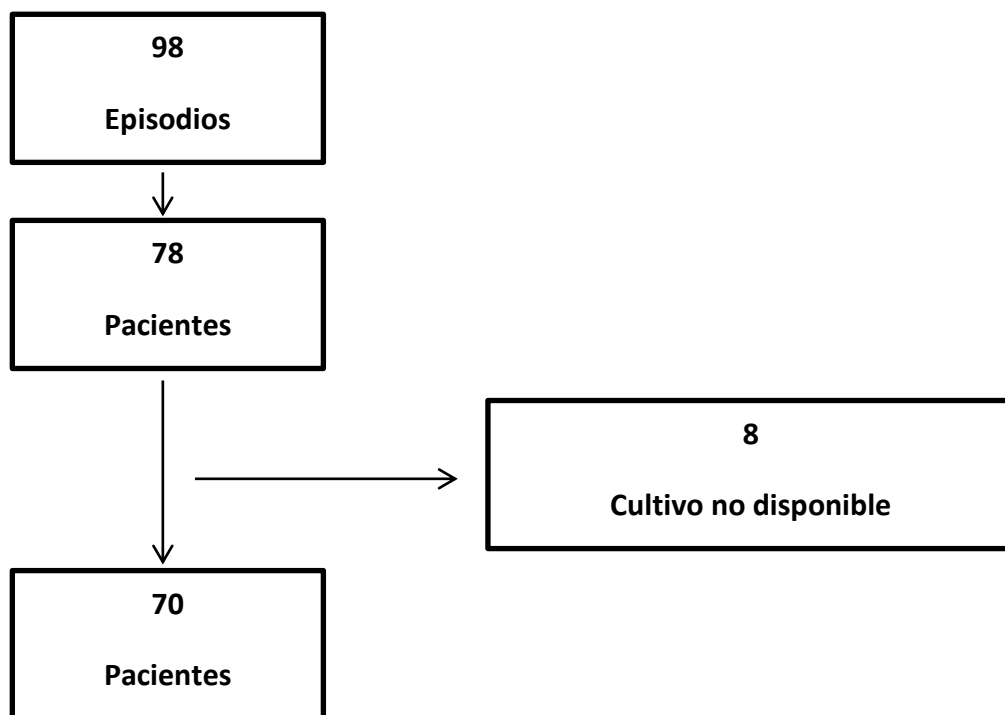


Figura 11. Grupo libre de conservantes

2. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA POBLACIÓN ANALIZADA

-GRUPO DE ESTUDIO 1 (GE 1)

Casos incluidos: pacientes sometidos a tratamiento tópico hipotensor, nunca intervenidos de glaucoma.

Constituido por 441 pacientes con las siguientes características:

-GE 1. EDAD:

Rango entre 20 y 89 con una media de 70,34 años (DE 10,86)

La distribución por edad (décadas) se detalla en la Figura 12.

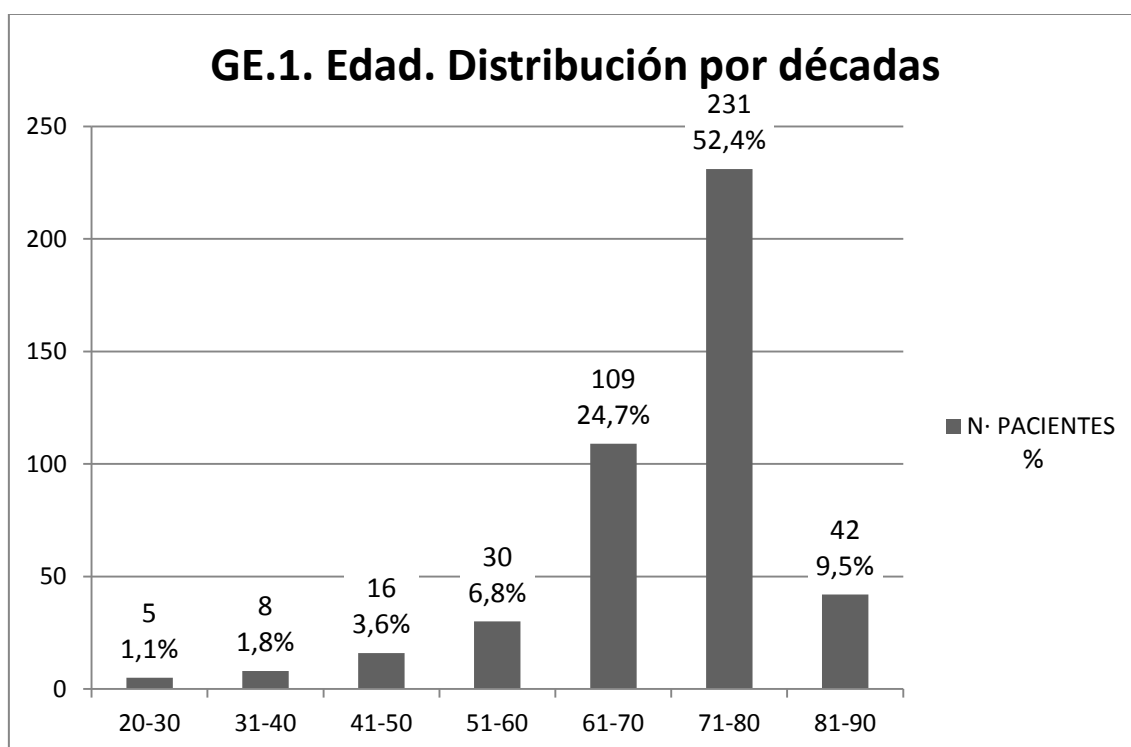


Fig. 12. Grupo de Estudio 1. Edad

-GE 1. SEXO:

245 mujeres (55,6%) y 196 hombres (44,4%)

-GE 1. OJO:

226 ojos derechos (51,2%) y 215 izquierdos (48,8%).

-GE 1. TIPO DE GLAUCOMA:

Al analizar los tipos de glaucoma, se encontraron 275 glaucomas primarios de ángulo abierto (62,3%). Los siguientes grupos en frecuencia estaban representados por los 87 pseudoexfoliativos (19,7%), 31 por cierre angular crónico (7,0%) y 10 pigmentarios (2,3%). Una descripción detallada de los tipos de glaucoma hallados se muestra en la Figura 13.

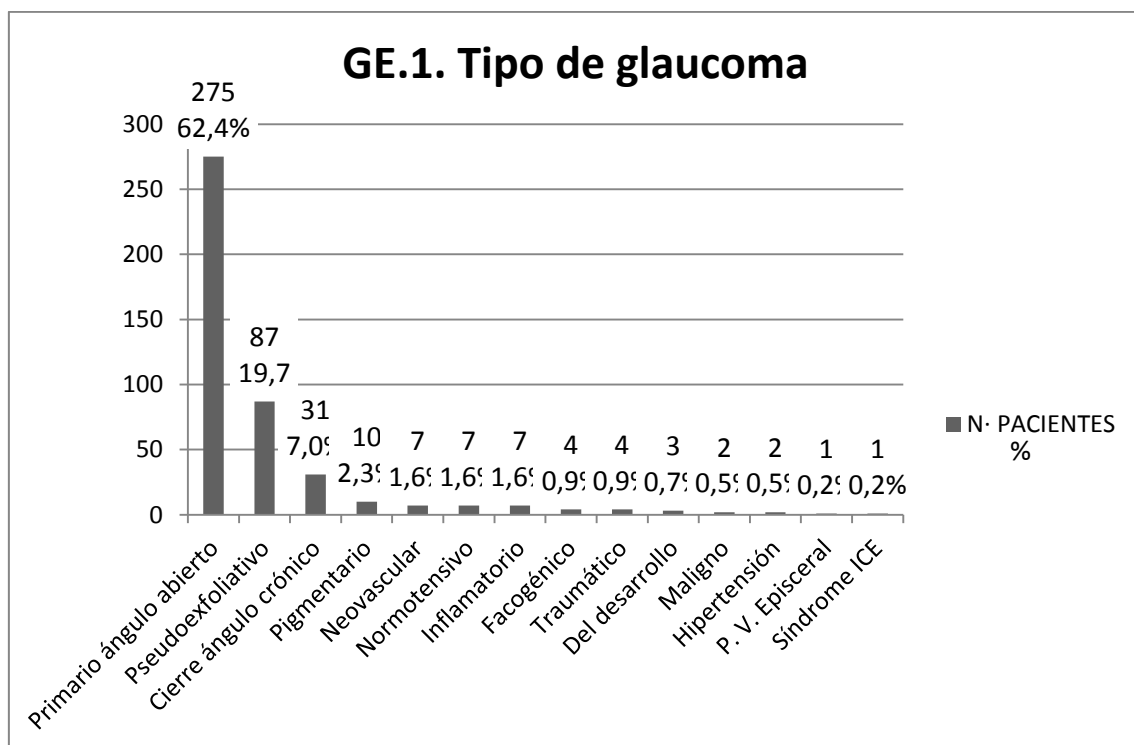


Fig. 13. Grupo de Estudio 1. Tipo de glaucoma

-GE 1. ESTADO EN RELACIÓN AL CRISTALINO:

-Fáquicos: 347 (78,7%)

-Pseudofáquicos: 93 (21,3%)

-Afáquicos : 1 (0,2%)

-GE 1. SITUACIÓN EN RELACIÓN CON EL TRATAMIENTO MÉDICO HIPOTENSOR:

Todos los casos que integraban este grupo estaban siendo sometidos a tratamiento hipotensor ocular por vía tópica.

Las características de los sujetos en relación con diferentes variables del tratamiento hipotensor eran las siguientes:

-GE 1. DURACIÓN DEL TRATAMIENTO TÓPICO HIPOTENSOR:

Se analizó (en meses) el tiempo total transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta el momento del análisis.

La media de duración del tratamiento fue de 52,71 (DE 50,68) meses con un rango entre 1 y 360 meses. Para estudiar la posible influencia de esta variable sobre la flora bacteriana se señalaron puntos de corte de la población a 3, 12 y 18 meses.

En el análisis señalado a 12 meses, 116 casos (26,3%) se mantuvieron con tratamiento durante un plazo inferior, mientras que 325 (73,7%) lo hizo durante un tiempo superior a un año.

Aplicando el segundo criterio, 150 (34,0%) casos mantuvieron el tratamiento durante menos de 18 meses, mientras que 291 (66,0%) durante un plazo superior.

Con objeto de conocer el efecto del tratamiento aplicado durante el menor espacio de tiempo valorable, se seleccionó un grupo de 51 (11,6%) pacientes sometidos al tratamiento durante un periodo inferior o igual a tres meses.

En la Figura 14 se muestra la distribución de los casos según el tiempo total de tratamiento.

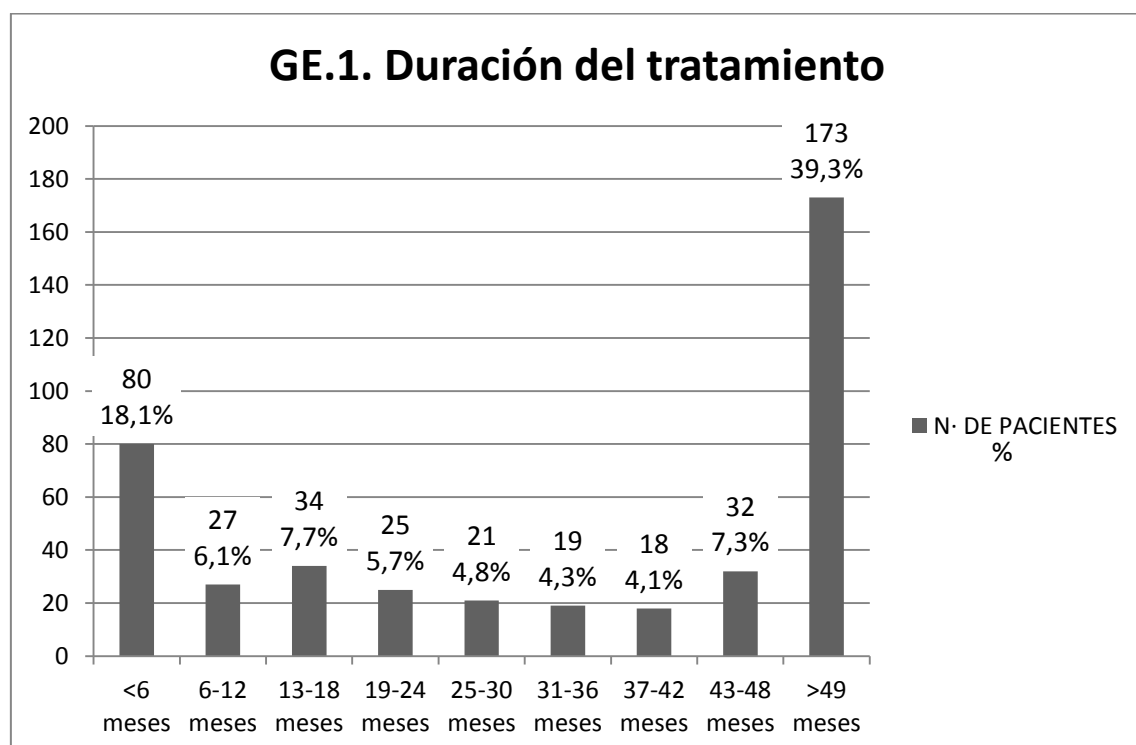


Fig. 14. Grupo de Estudio 1. Duración del tratamiento

-GE 1. NÚMERO DE INSTILACIONES APLICADAS:

Se registró el número de instilaciones por día de colirios hipotensores encontrándose una media de 2,77 (DE 1,20) gotas/día, con un rango entre 1 y 6 instilaciones.

La distribución según esta variable se muestra en la Figura 15.

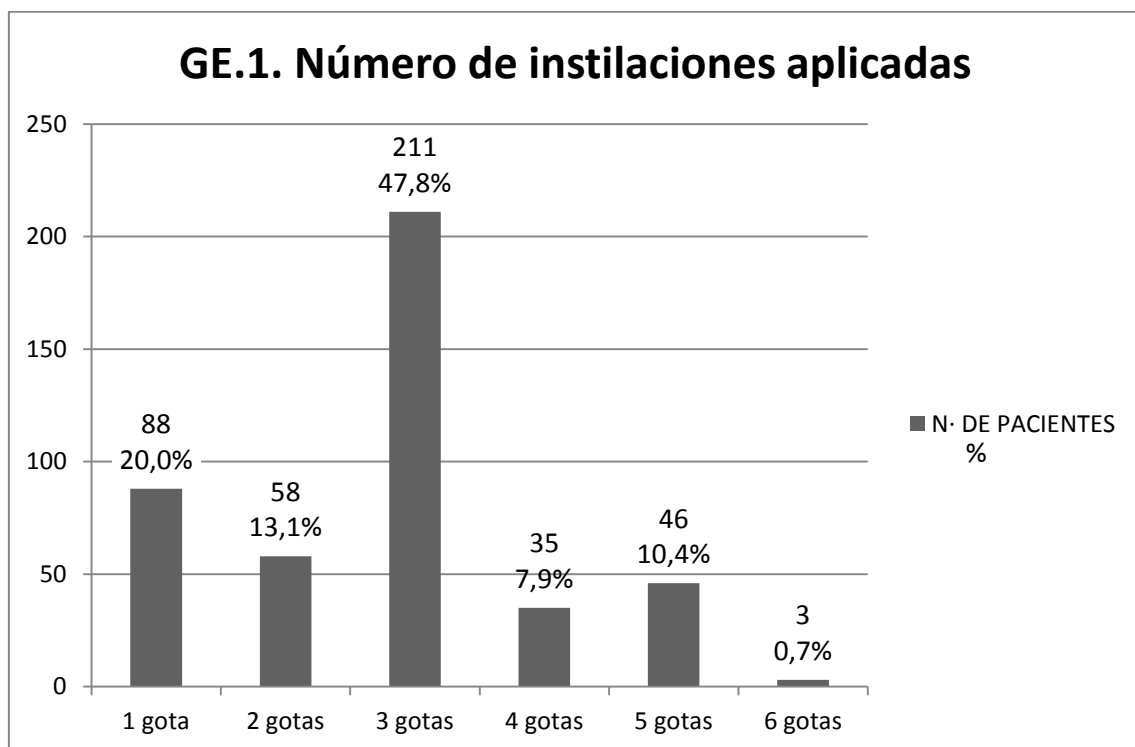


Fig. 15. Grupo de Estudio 1. Número de instilaciones aplicadas

-GE 1. NÚMERO DE ENVASES NECESARIOS PARA LA APLICACIÓN DEL TRATAMIENTO TÓPICO:

Se analizó también el número de envases (colirios) empleados por los sujetos de estudio para la aplicación de su tratamiento antiglaucomatoso.

La media de envases necesarios fue de 1,79 (DE 0,62) con un rango entre 1 y 3 colirios.

La distribución de los casos se presenta en la Figura 16.

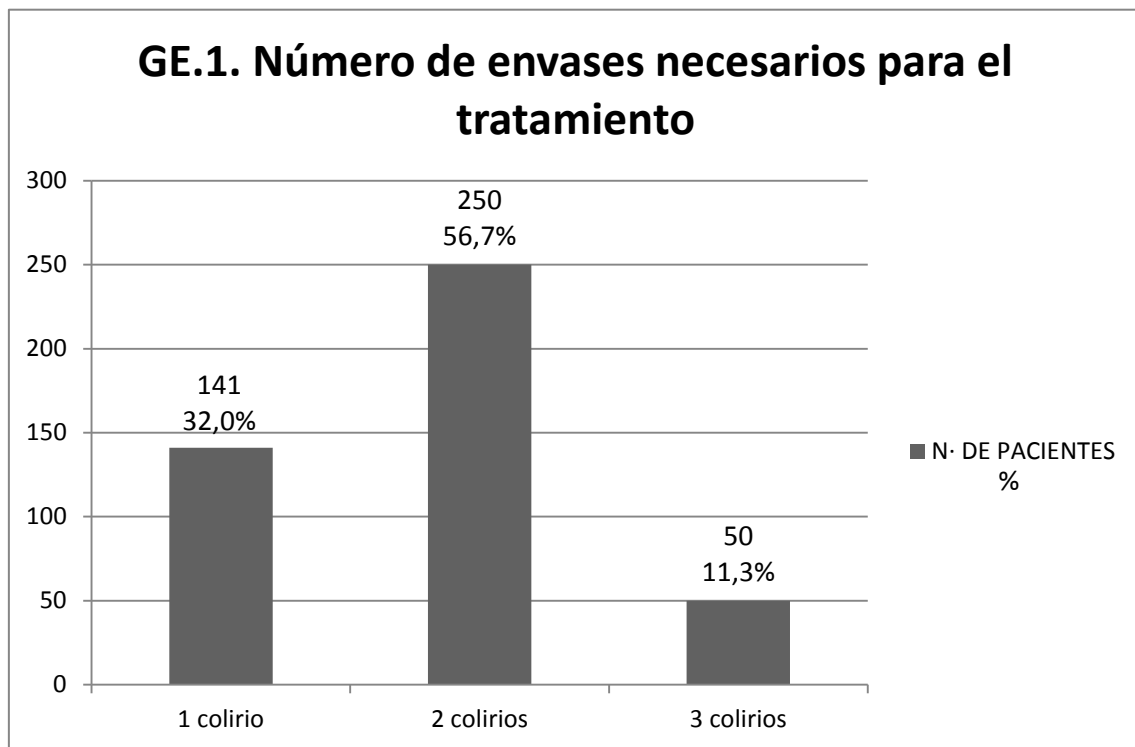


Fig. 16. Grupo de Estudio 1. Número de envases necesarios

-GE 1. NÚMERO DE PRINCIPIOS ACTIVOS:

Se registraron el número y tipo de principios activos utilizados por los sujetos objeto de estudio tanto si se instilaron como colirios en monoterapia como en forma de combinación fija. Los colirios que contenían una combinación fija de dos fármacos, se consideraron como doble terapia.

El promedio de principios activos aplicados fue de 2,42 (DE 0,86) fármacos con un rango desde 1 hasta 4. La distribución de los casos por número de principios activos se detalla en la Figura 17.

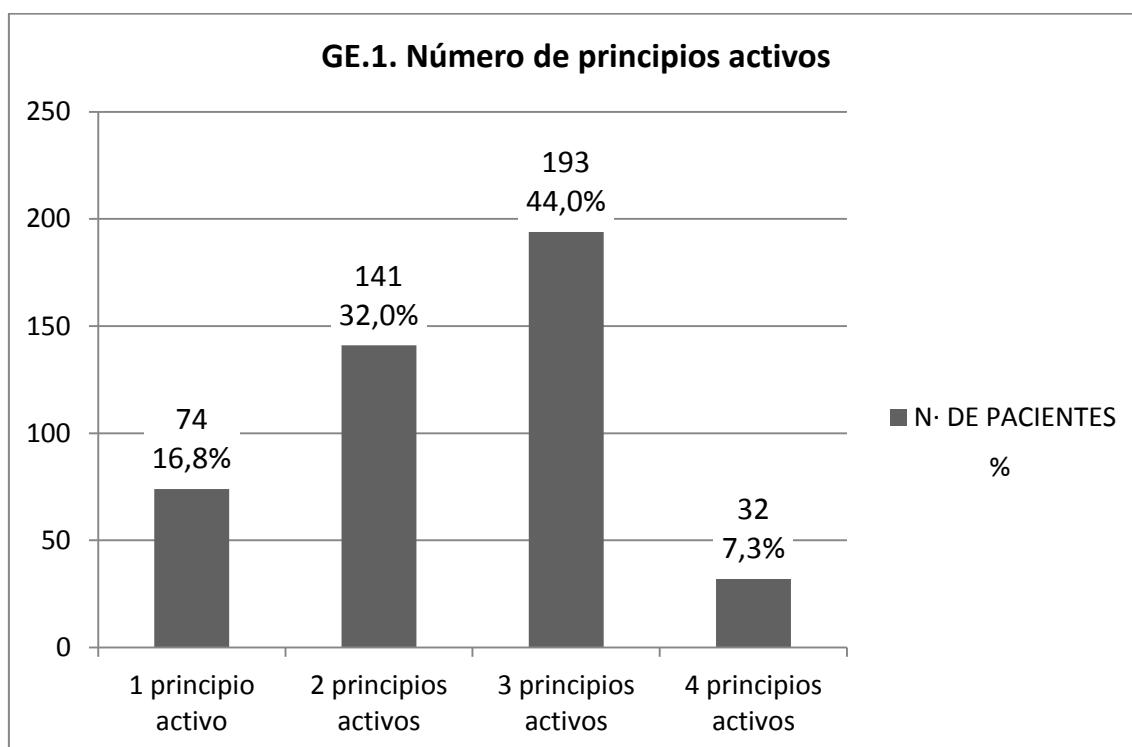


Fig. 17. Grupo de Estudio 1. Número de principios activos

-GE 1. PRINCIPIOS ACTIVOS:

Se analizó el tipo de tratamiento, registrándose las distintas formas de presentación y los principios activos aplicados en cada sujeto. En todos los casos se trataba de colirios conservados con cloruro de benzalkonio.

Según la forma de presentación farmacéutica, los derivados de las prostaglandinas fueron los más utilizados entre las monoterapias ya que estaban presentes en 268 (60,7%) de las pautas de tratamiento mientras que la combinación fija de BB más IAC fue la más frecuente entre las asociaciones, utilizada en 137 casos (31,1%). La distribución se detalla en la figura 18.

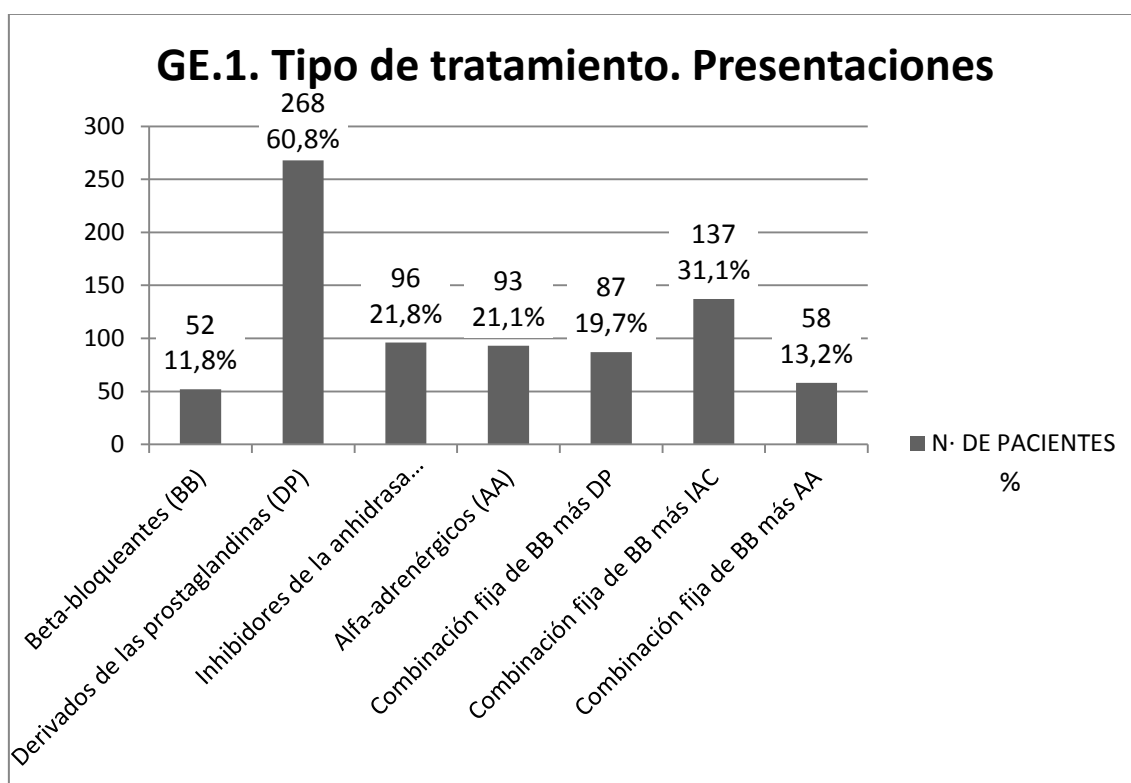


Fig. 18. Grupo de Estudio 1. Tipo de tratamiento. Presentaciones

Incluyendo las presentaciones simples y las presentaciones en forma de combinación fija, el número de sujetos sometidos a tratamiento con cada uno de los grupos terapéuticos señala a los derivados de las prostaglandinas con 355 casos (80,4%) y beta-bloqueantes con 334 casos (75,7%) como los grupos terapéuticos más frecuentemente utilizados.

De modo más gráfico se presentan los datos completos en la figura 19

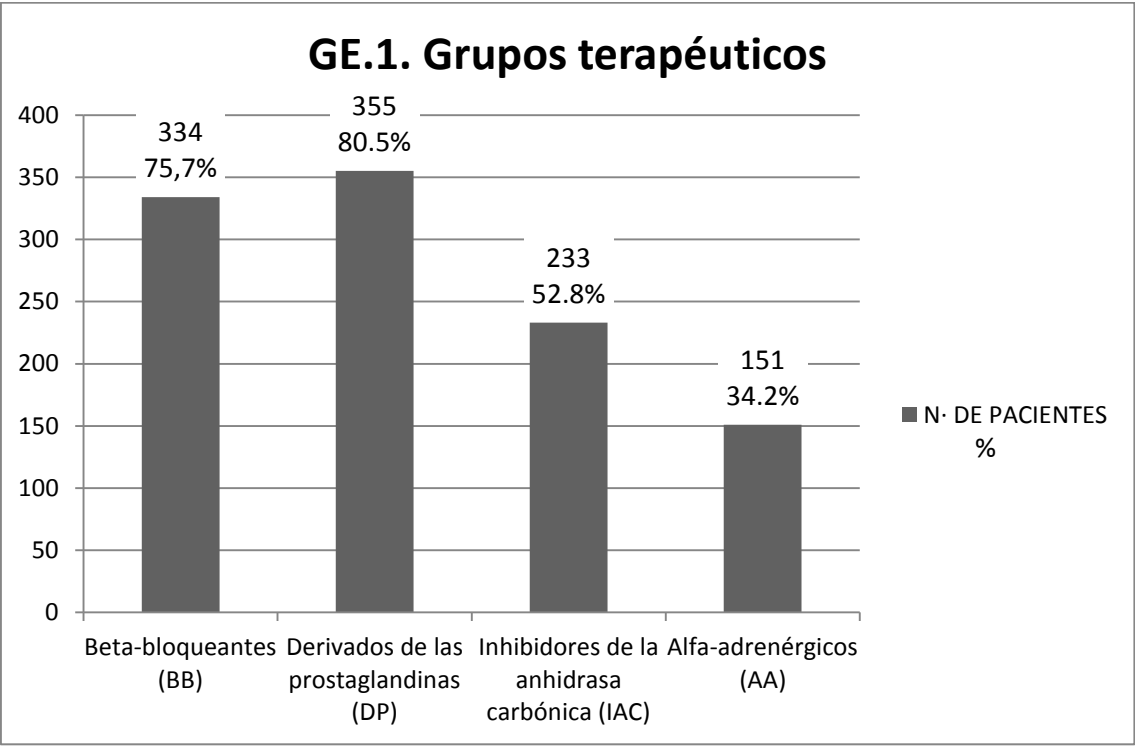


Fig. 19. Grupo de Estudio 1. Tipo de tratamiento. Grupos terapéuticos

-GRUPO DE ESTUDIO 2 (GE 2)

Casos incluidos: pacientes sometidos a tratamiento tópico hipotensor, previamente intervenidos de glaucoma

Constituido por 132 pacientes con las siguientes características:

-GE 2. EDAD:

Rango entre 18 y 88 con una media de 65,93 (DE 12,78) años.

La distribución por edad (décadas) se detalla en la Figura 20.

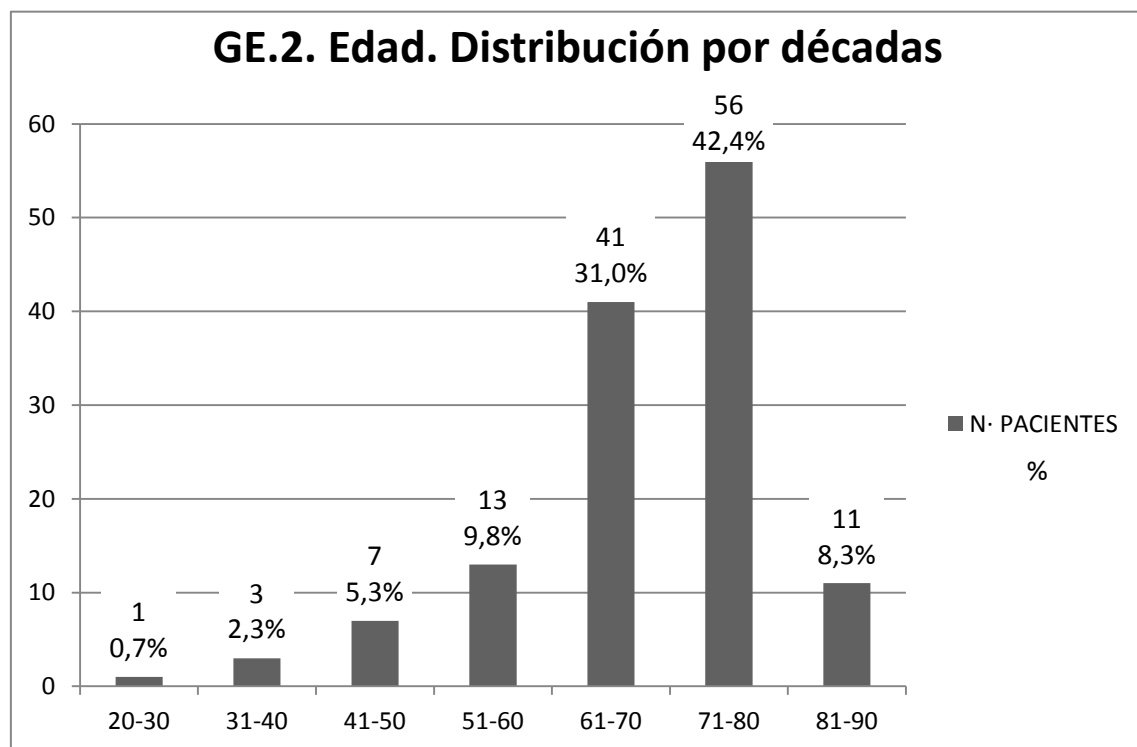


Fig. 20. Grupo de Estudio 2. Edad

-GE 2. SEXO:

72 mujeres (54,5%) y 60 hombres (45,4%)

-GE 2. OJO:

61 ojos derechos (46,2%) y 71 izquierdos (53,8%)

-GE 2. TIPO DE GLAUCOMA:

El grupo más prevalente estaba representado por 83 glaucomas primarios de ángulo abierto (62,9%). En orden decreciente, los siguientes grupos eran los glaucomas pseudoexfoliativos con 23 (17,4%), por cierre angular crónico con 9 (6,8%) y 5 casos de glaucoma del desarrollo (3,8%). La descripción detallada de los tipos de glaucoma incluidos se muestra en la Figura 21.

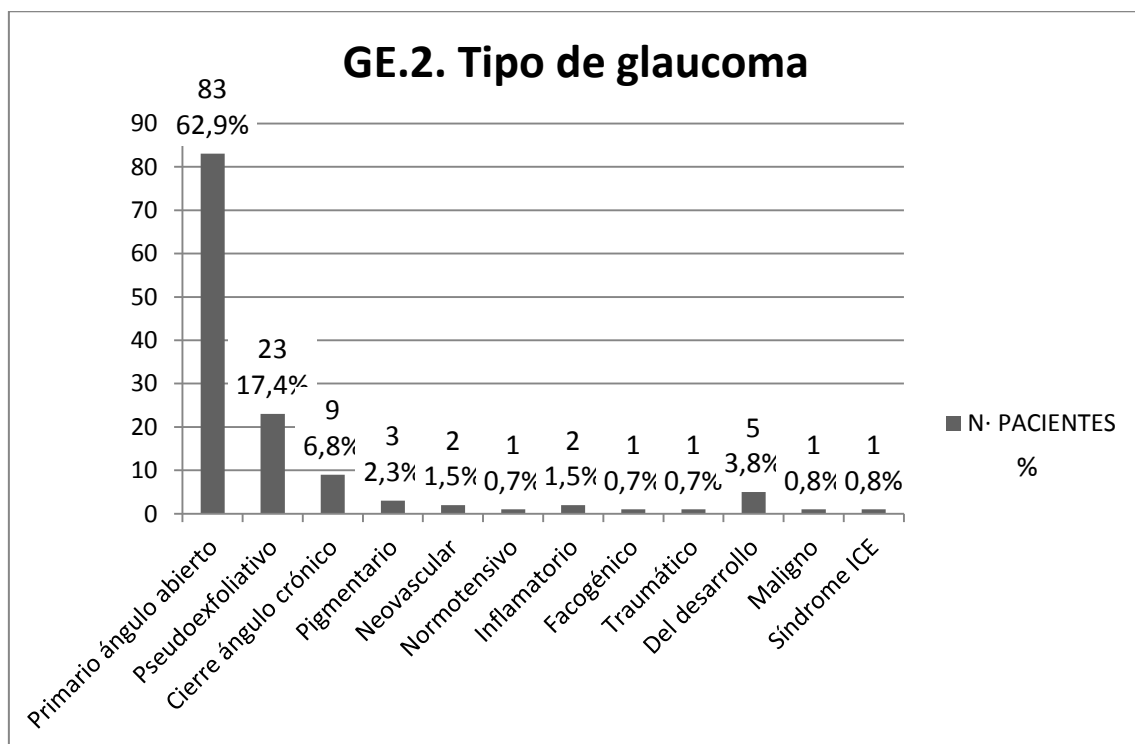


Fig. 21. Grupo de Estudio 2. Tipo de glaucoma

-GE 2. ESTADO EN RELACIÓN AL CRISTALINO:

De los casos incluidos, 105 (79,5%) eran fágicos, 25 (18,9%) pseudofágicos y 2 (1,5%) eran afágicos.

-GE 2. SITUACIÓN EN RELACIÓN CON EL TRATAMIENTO HIPOTENSOR

Todos los casos seguían tratamiento hipotensor ocular por vía tópica.

Siguiendo los mismos criterios aplicados en el Grupo de Estudio 1, se analizaron las distintas variables del tratamiento médico.

-GE 2. DURACIÓN DEL TRATAMIENTO TÓPICO HIPOTENSOR:

La media de duración del tratamiento fue de 88 (DE 73,13) meses, con un rango entre 1 y 510 meses. Su distribución se muestra en la Figura 22.

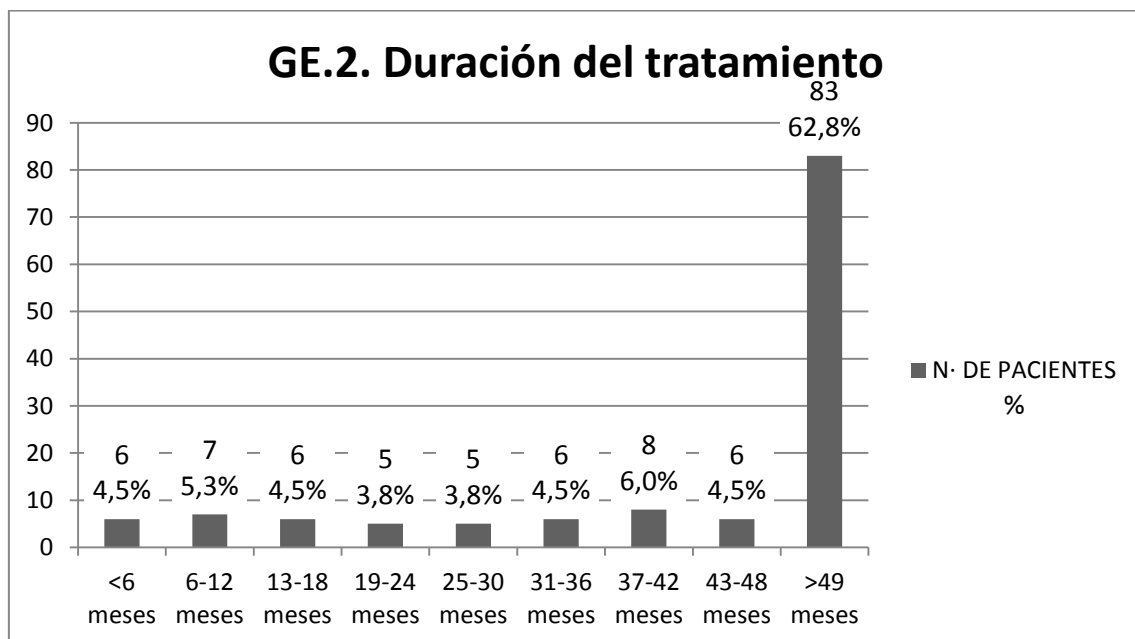


Fig. 22. Grupo de Estudio 2. Duración del tratamiento

-GE 2. NÚMERO DE INSTILACIONES APLICADAS:

El promedio del número de gotas aplicadas al día fue de 2,69 (DE 1,21) gotas/día, con un rango entre 1 y 6.

La distribución completa de los mismos se muestra en la Figura 23.

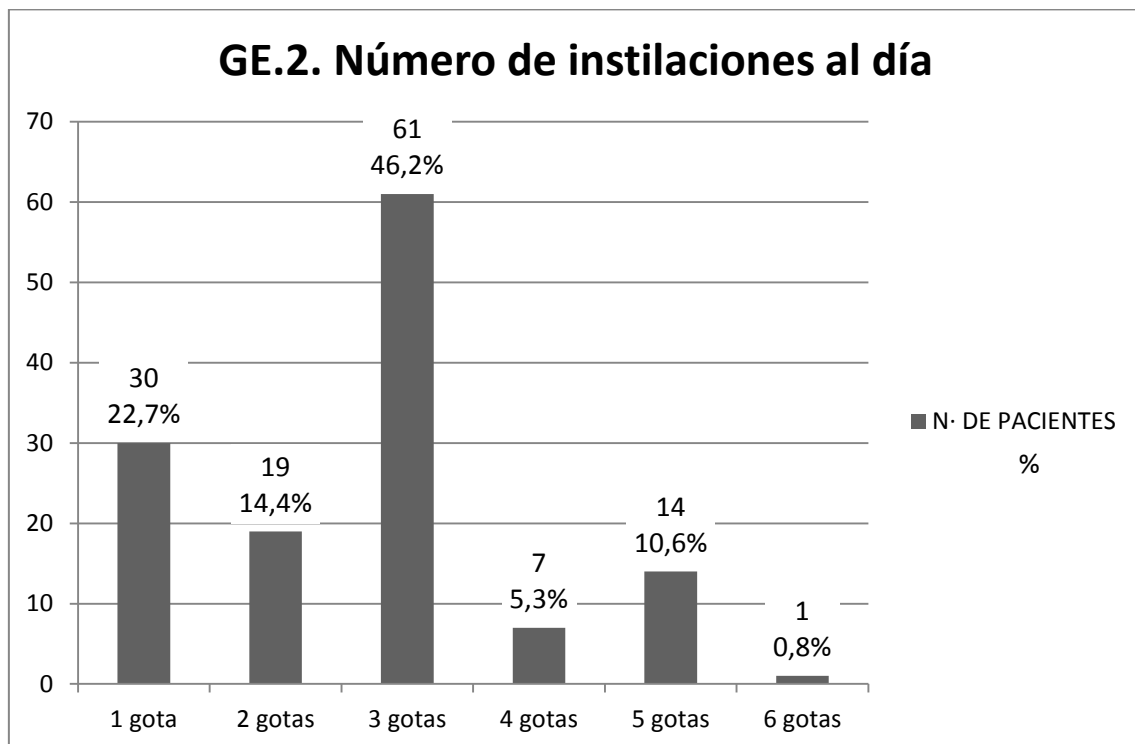


Fig. 23. Grupo de Estudio 2. Número de instilaciones aplicadas

-GE 2. NÚMERO DE ENVASES NECESARIOS PARA LA APLICACIÓN DEL TRATAMIENTO TÓPICO:

El número de envases empleados para el tratamiento mostraba un valor medio de 1,75 (DE 0,63) con un rango entre 1 y 3.

La Figura 24 muestra la distribución de casi atendiendo al número de envases:

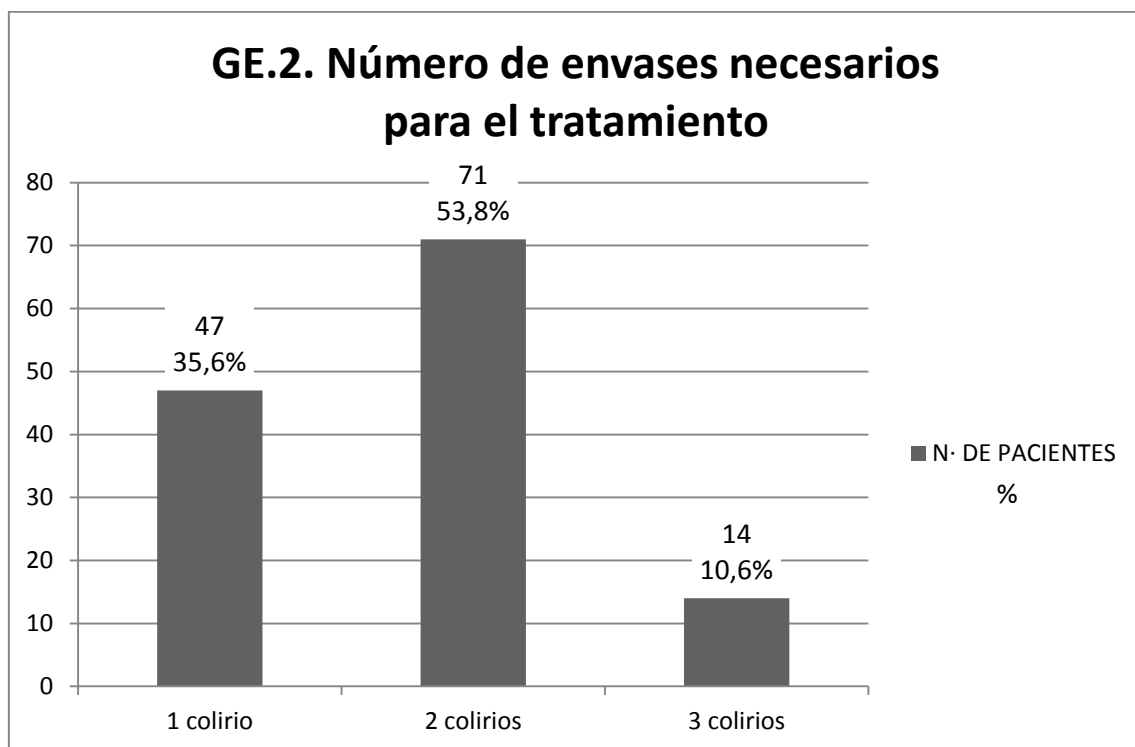


Fig. 24. Grupo de Estudio 2. Número de envases necesarios

-GE 2. NÚMERO DE PRINCIPIOS ACTIVOS:

Según el criterio ya señalado, se contabilizaron tanto los utilizados en monoterapia como los que formaban parte de combinaciones fijas. El promedio de principios activos administrados fue de 2,38 (DE 0,96) fármacos, con un rango desde 1 hasta 4.

La distribución de los casos por número de principios activos se detalla en la Figura 25.

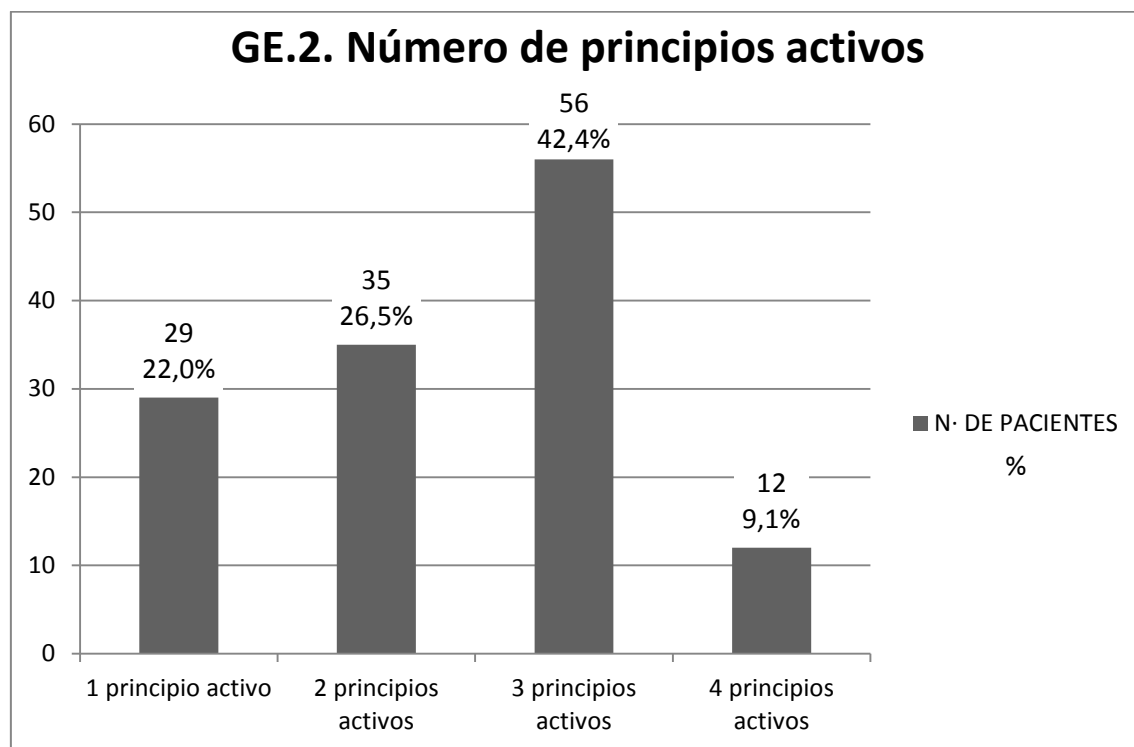


Fig. 25. Grupo de Estudio 2. Número de principios activos

-GE 2. PRINCIPIOS ACTIVOS:

La distribución por forma de presentación muestra que, entre las monoterapias, fueron los DP, con 84 casos (63,6%) los más frecuentes. Entre las combinaciones fijas, las constituidas por BB e IAC, con 47 casos (35,6%) fueron las más frecuentemente encontradas como se detalla en la Figura 26

El análisis de los grupos terapéuticos, tanto en presentación simple como en combinación fija, mostró que los DP se utilizaron en 110 casos (68,3%). El segundo lugar lo alcanzaron los BB con 101 (40,1%). Los datos completos se muestran en la Figura 26 y 27.

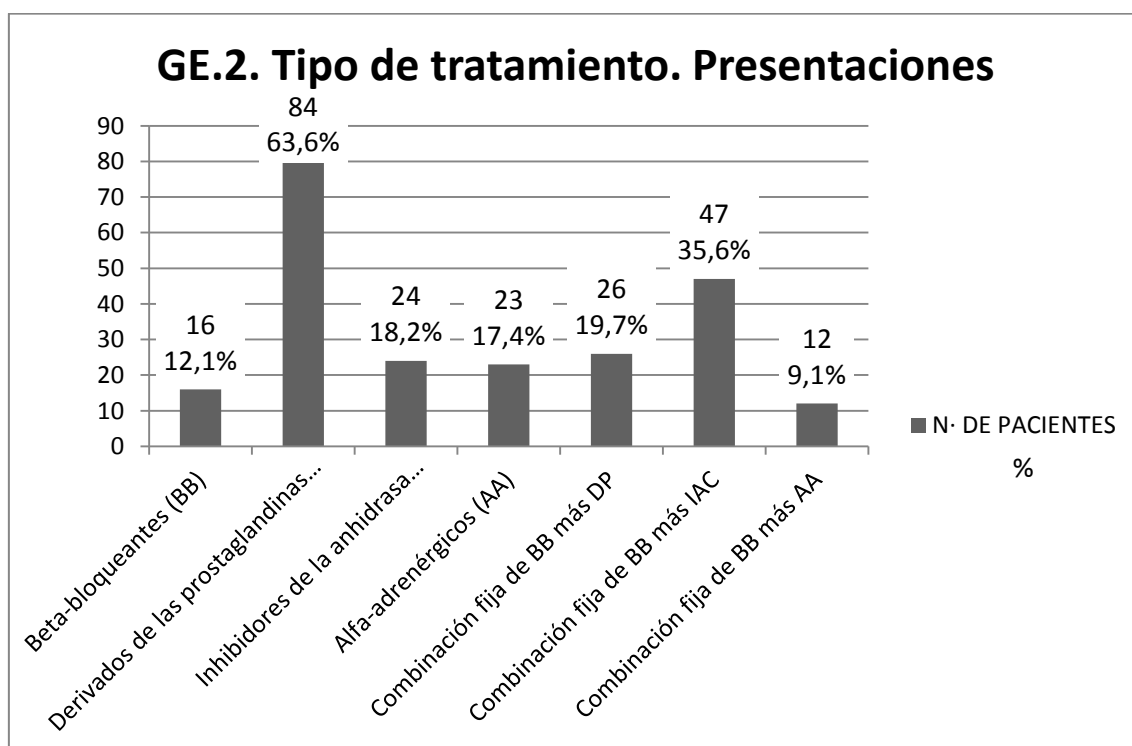


Fig. 26. Grupo de Estudio 2. Tipo de tratamiento. Presentaciones

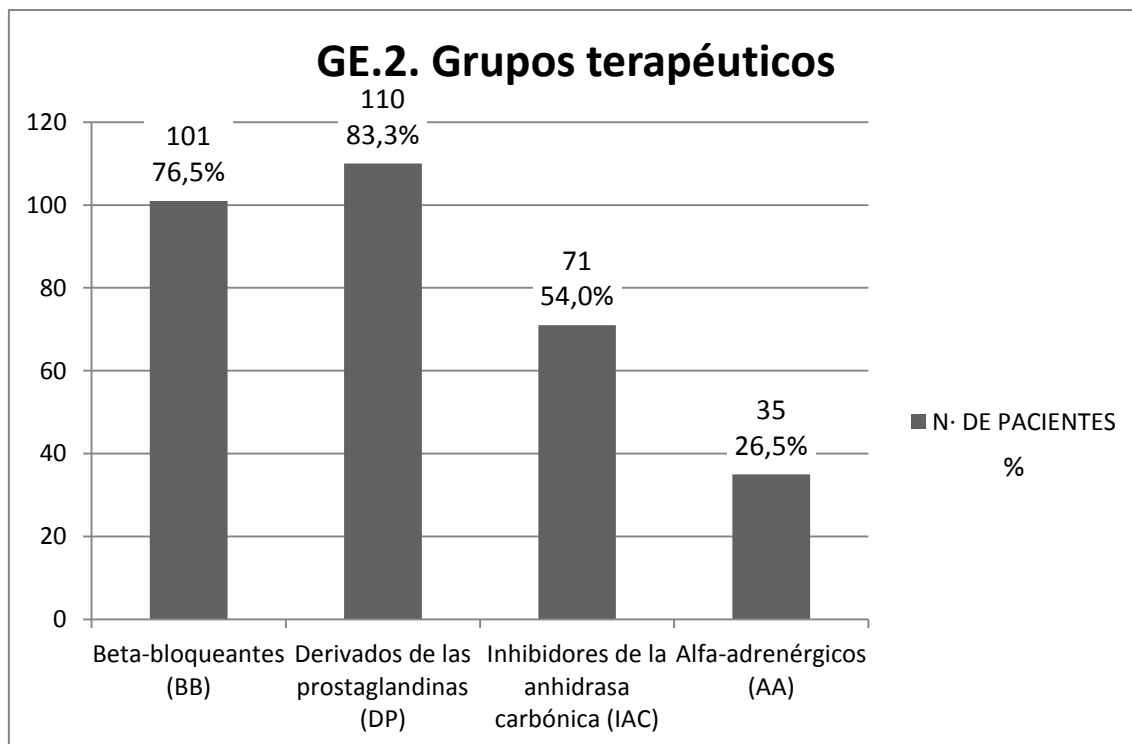


Fig. 27. Grupo de Estudio 2. Tipo de tratamiento. Grupos terapéuticos.

-GE 2. NÚMERO DE CIRUGÍAS ANTIGLAUCOMATOSAS PREVIAS

Todos los casos incluidos en este grupo de estudio tenían como antecedente el hecho de estar previamente intervenidos de glaucoma. Con un rango entre 1 y 4 cirugías, la media obtenida fue de 1,08 (DE 0,33).

La Figura 28 muestra la distribución por número de intervenciones previas.

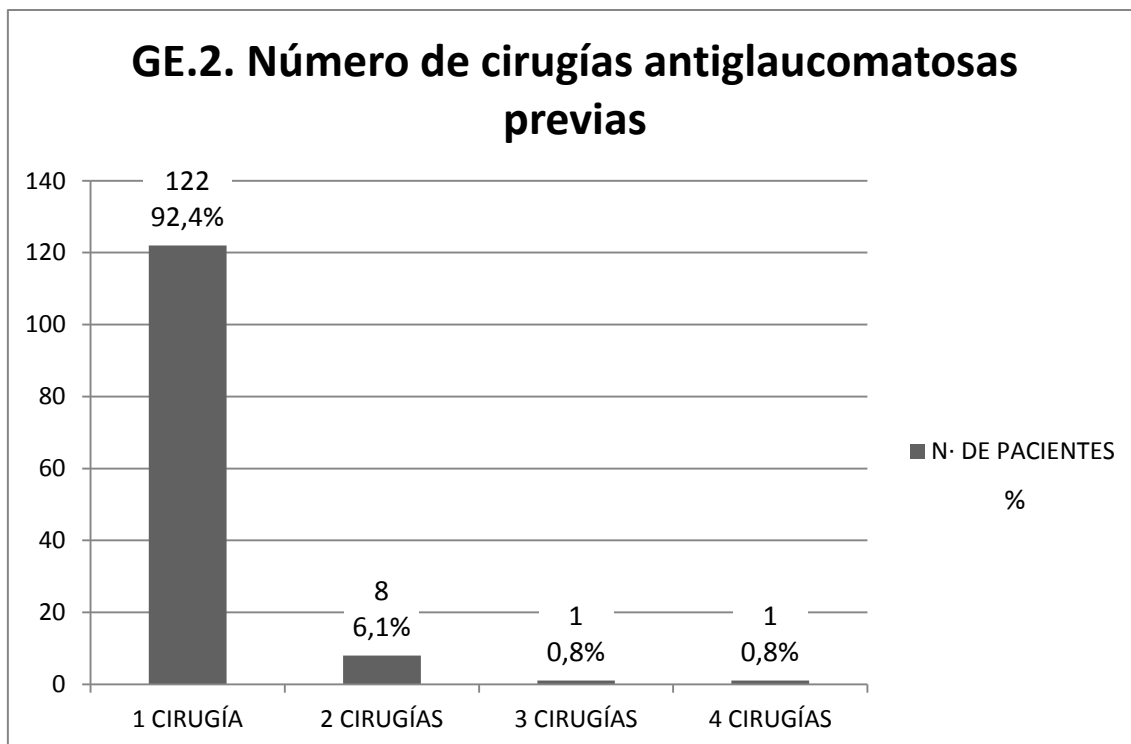


Fig. 28. Grupo de Estudio 2. Número de cirugía antiglaucomatosas

-GE 2. TIEMPO TRANSCURRIDO DESDE LA ÚLTIMA INTERVENCIÓN

Se registró, en todos los casos, el tiempo transcurrido desde la última intervención antiglaucomatosa a la que había sido sometido el paciente y el análisis microbiológico. La media fue de 48,46 (DE 51,14) meses con un rango entre 4 y 360 meses.

-GRUPO CONTROL (GC)

Población: 12.930 sujetos no sometidos a tratamiento hipotensor tópico.

Las características de esta población eran las siguientes:

-GC. EDAD:

Rango entre 18 y 105 con una media de 73,65 (DE 9,23) años.

-GC. SEXO:

7.371 mujeres (57,0%) y 5.559 hombres (43,0%)

-GC. OJO:

6.758 (52,3%) ojos derechos y 6.172 (47,7%) izquierdos

-GC. ESTADO EN RELACIÓN AL CRISTALINO:

Todos los ojos incluidos en el grupo control eran fáquicos

-GC. TRATAMIENTO ANTIGLAUCOMATOSO

Ninguno de los ojos incluidos estaba siendo sometido a tratamiento hipotensor ocular

3. PREVALENCIA DE ENFERMEDADES SISTÉMICAS CONCOMITANTES

Se registraron las enfermedades sistémicas coexistentes siguiendo el criterio aplicado, en todos los casos, en la base de datos de la consulta preanestésica y que fue mostrado en la Tabla 4. La prevalencia de comorbilidades en los grupos de estudio y control fue la siguiente:

GRUPO DE ESTUDIO DE ENFERMEDADES SISTÉMICAS (GES).

Constituido por los 573 casos bajo tratamiento tópico antiglaucomatoso, independientemente de que estuvieran intervenidos de glaucoma o no.

GES. PREVALENCIA DE ENFERMEDADES SISTÉMICAS

Entre los 573 casos incluidos, la diabetes mellitus se mostró como la enfermedad más prevalente, con 163 casos (28,5%). El hábito tabáquico (activo o previo) fue positivo en 158 casos (27,6%). La insuficiencia pulmonar apareció en 65 casos (11,4%) mientras que la cardiopatía isquémica apareció en 44 (7,7%). Con menos frecuencia se reflejó la presencia de insuficiencia renal en 27 (4,7%), insuficiencia cardíaca en 24 (4,2%), accidente cerebrovascular en 14 (2,4%) o cifoescoliosis en 6 casos (1%).

GRUPO CONTROL. PREVALENCIA DE ENFERMEDADES SISTÉMICAS

En el grupo control (N=12.930), la diabetes mellitus y el hábito tabáquico mostraron una similar prevalencia, con 3.226 y 3.225 casos (24,9%). La insuficiencia pulmonar apareció en 1.917 casos (14,8%), la insuficiencia renal en 1057 (8,2%) y la insuficiencia cardíaca en 984 (7,4%). La cardiopatía isquémica se reflejó en 1.754 (3,6%). Con menos frecuencia aparecieron los accidentes cerebrovasculares en 527 (4,1%) y las cifoescoliosis, en 272 casos (2,1%).

ESTUDIO COMPARATIVO DE LAS PREVALENCIA DE COMORBILIDADES ENTRE PACIENTES CON GLAUCOMA Y CASOS CONTROL

Adelantamos la descripción de este análisis comparativo para facilitar la exposición de los resultados y por su relevancia, dado su posible efecto modificador de las características de la flora bacteriana conjuntival y consiguiente influencia sobre el resto de resultados.

En el grupo de pacientes en tratamiento por glaucoma la edad fue menor (73,65 vs 69,33 $p=0,000$) y el IMC fue también menor (26,906 vs 27,309 $p=0,036$). Del mismo modo, fueron menores las prevalencias de insuficiencia cardíaca ($p=0,002$), cardiopatía isquémica ($p=0,000$), insuficiencia renal ($p=0,003$) e insuficiencia pulmonar ($p=0,022$). Por el contrario fue mayor la prevalencia de diabetes mellitus ($p=0,055$).

Hay que destacar que la edad media del grupo control (12.930 casos sin glaucoma) fue significativamente mayor que la del grupo global de pacientes 573 pacientes con glaucoma (73,63 DE 9,23 frente a 69,33 DE 11,47 con $p<0,001$).

La representación gráfica de esta relación se muestra en la Figura 29.

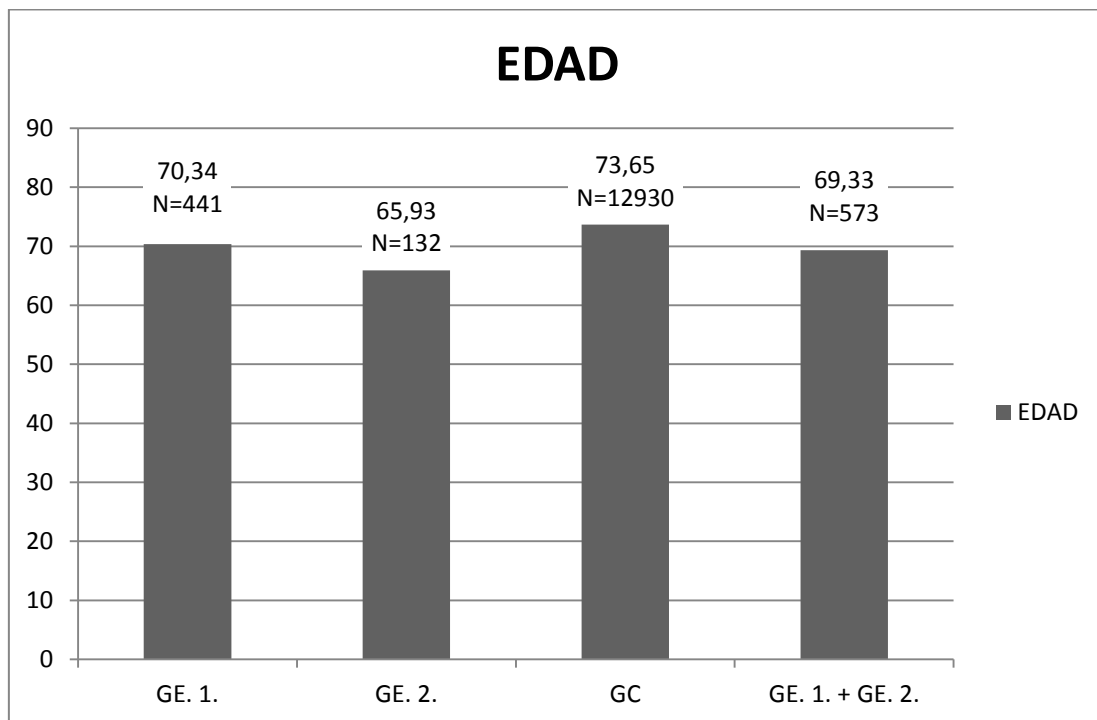


Figura 29. Edad. Grupos de Estudio y Grupo Control

Ante la demostración de la diferencia significativa de edad entre los grupos con se realizó un análisis de regresión logística multivariante para conocer los resultados con independencia de la variable edad.

En la Tabla 8 se muestran los resultados del análisis de regresión logística univariante y multivariante utilizando “*glaucoma*” como variable dependiente.

En el análisis multivariante, solo la edad, la cardiopatía isquémica y la diabetes mostraron significación estadística en el nivel establecido ($p < 0,05$).

Tabla 8. Comorbilidades. Regresión logística uni y multivariante

REGRESIÓN LOGÍSTICA UNIVARIANTE

		OR	se	z	pvalue
Glaucoma	Sexo	1,125	0,096	1,370	0,170
	Edad	0,961	0,004	-10,670	0,000
	IMC	0,979	0,010	-2,090	0,036
	Fumad	1,148	0,110	1,440	0,149
	Ins Card	0,532	0,112	-2,990	0,003
	Card Isq	0,531	0,084	-3,980	0,000
	Diabetes	1,199	0,114	1,920	0,055
	Ins Renal	0,556	0,111	-2,930	0,003
	Ins Pulm	0,737	0,099	-2,280	0,023
	Cifoesc	0,493	0,205	-1,700	0,089
	ACV	0,590	0,162	-1,920	0,055

REGRESIÓN LOGÍSTICA MULTIVARIANTE

		Odds Ratio	Std. Err.	z	P>z	[95% Conf. Interval]
Glaucoma	Sexo	1,090	0,107	0,880	0,379	0,900 1,320
	Edad	0,965	0,004	-8,990	0,000	0,957 0,972
	IMC	0,981	0,010	-1,920	0,054	0,962 1,000
	Fumad	0,922	0,102	-0,730	0,465	0,743 1,145
	Ins Card	0,717	0,159	-1,510	0,132	0,464 1,106
	Card Isq	0,576	0,095	-3,330	0,001	0,417 0,797
	Diabetes	1,386	0,137	3,310	0,001	1,142 1,681
	Ins Renal	0,677	0,138	-1,920	0,055	0,454 1,009
	Ins Pulm	0,824	0,119	-1,340	0,181	0,621 1,094
	Cifoesc	0,517	0,235	-1,450	0,148	0,212 1,262
	ACV	0,643	0,184	-1,540	0,123	0,367 1,126

4. COMPARACIÓN ENTRE LOS GRUPOS DE ESTUDIO DE LA FLORA BACTERIANA

-GRUPO DE ESTUDIO 1 – GRUPO CONTROL

Como se muestra en la Figura 30, no hubo diferencias significativas al analizar las características de sexo y lateralidad entre el Grupo de Estudio 1 y el Grupo Control. Sin embargo, la edad fue significativamente más alta en el GC (73,65 DE 9,23) que en el GE 1 (70,34 DE 10,86) ($p < 0.001$).

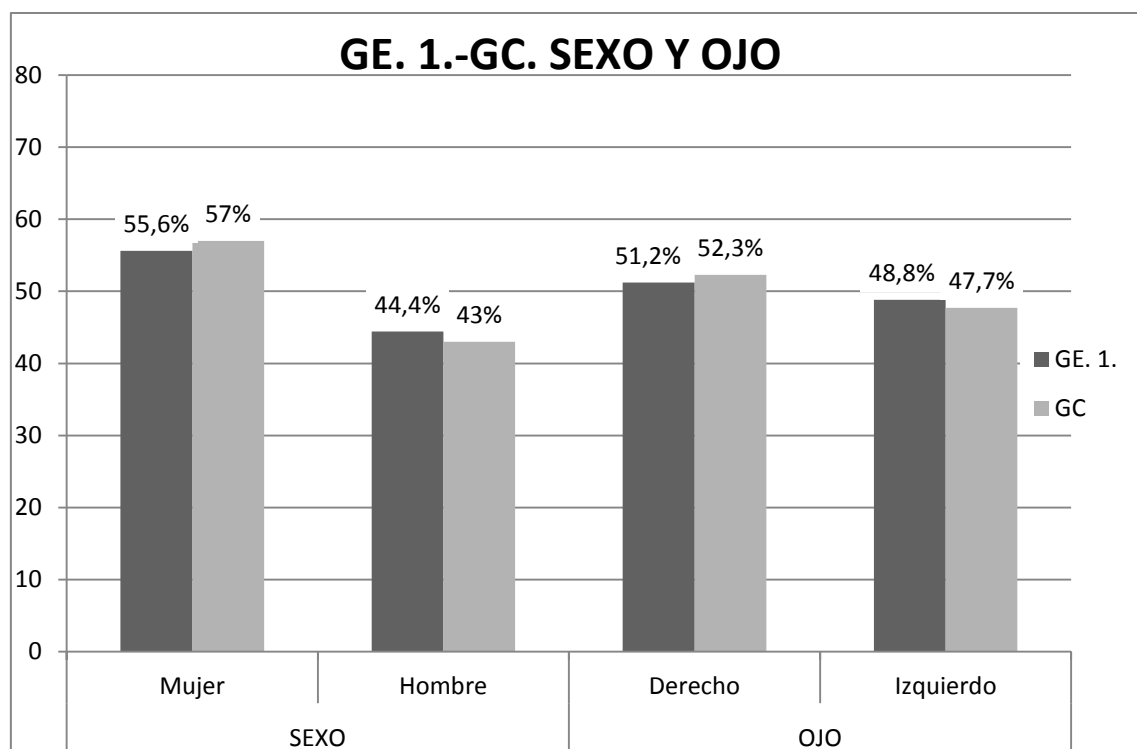


Figura 30. Grupo de Estudio 1-Grupo Control. Género y ojo

-GRUPO DE ESTUDIO 2 – GRUPO CONTROL

De igual modo, la edad media fue significativamente más alta en el GC (73,65 DE 9,23) que en el GE 2 (65,93 DE 12,78) ($p<0,001$). Tampoco en esta comparación hubo diferencias significativas al analizar las características de sexo y lateralidad entre el Grupo de Estudio 2 y el Grupo Control. La gráfica correspondiente a estas comparaciones se muestra en la figura 31.

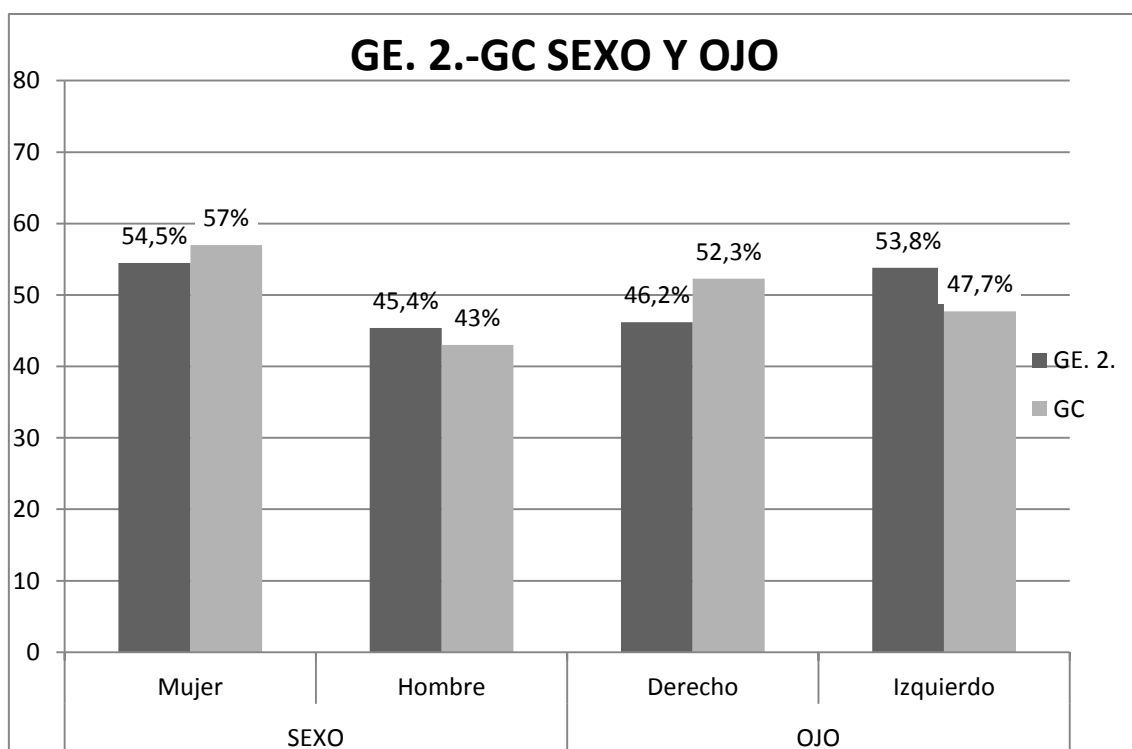


Figura 31. Grupo de Estudio 2-Grupo Control. Género y ojo

-GRUPO DE ESTUDIO 1 – GRUPO DE ESTUDIO 2

No se observaron diferencias significativas entre los dos grupos de estudio al comparar las características de sexo, edad, lateralidad o condición con respecto al cristalino. Estos resultados se muestran las Figuras 32 y 33.

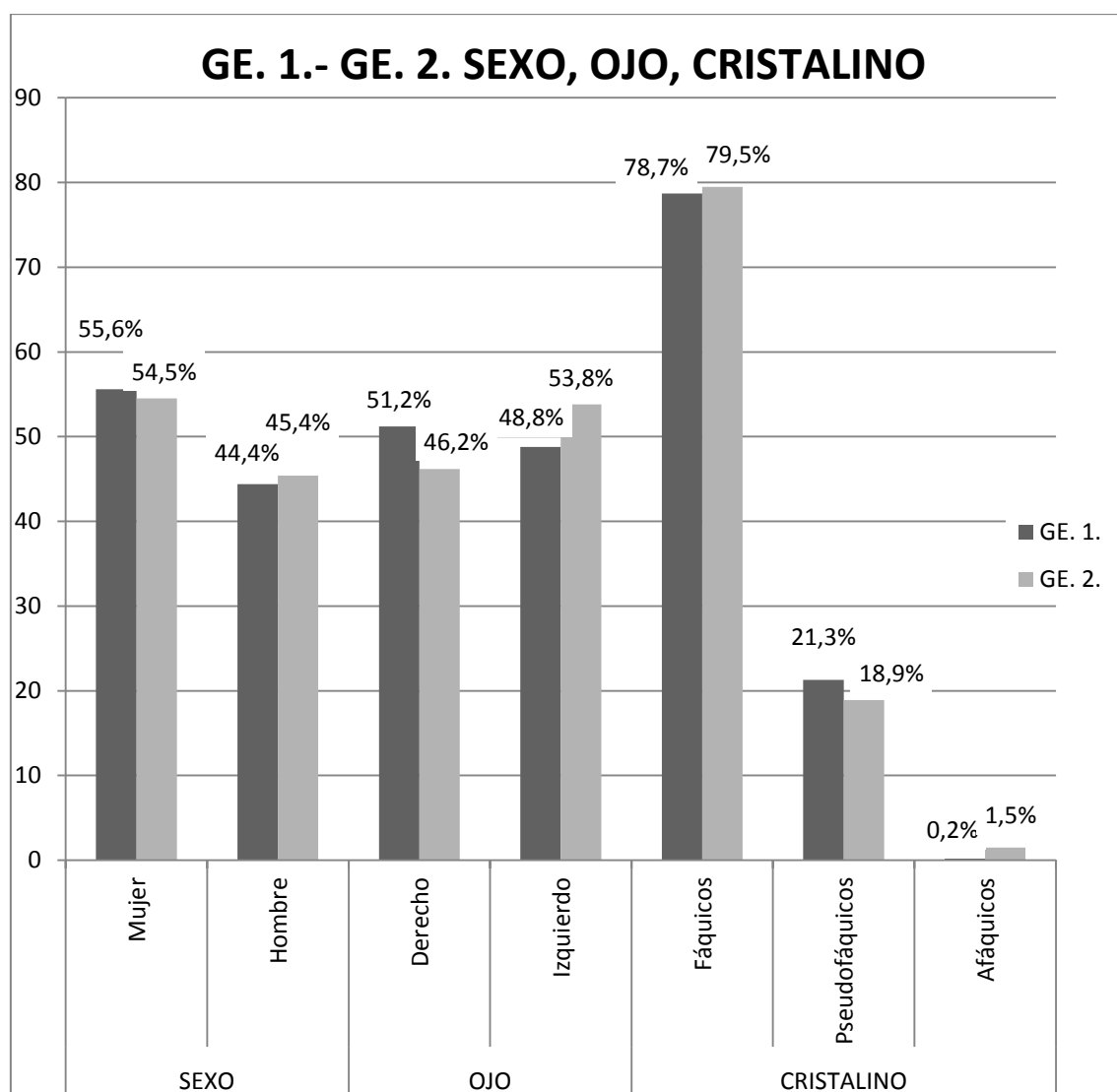


Figura 32. Grupo de Estudio 1- Grupo de Estudio 2. Género, ojo, cristalino

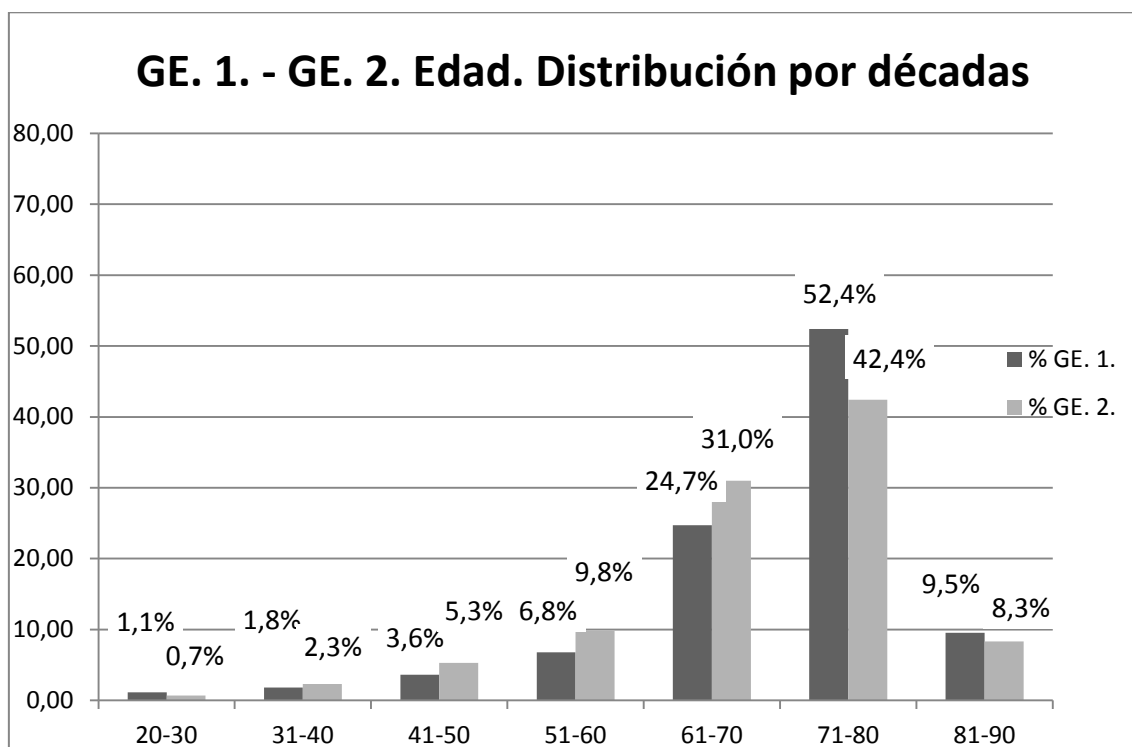


Figura 33. Grupo de Estudio 1- Grupo de Estudio 2. Edad por décadas

Al comparar las características de los dos grupos de estudio en relación con las variables del tratamiento médico analizadas, no se encontraron diferencias significativas en el número de principios activos, número de gotas aplicadas al día ni número de envases empleados.

Estos datos se detallan en las Figuras 34, 35 y 36.

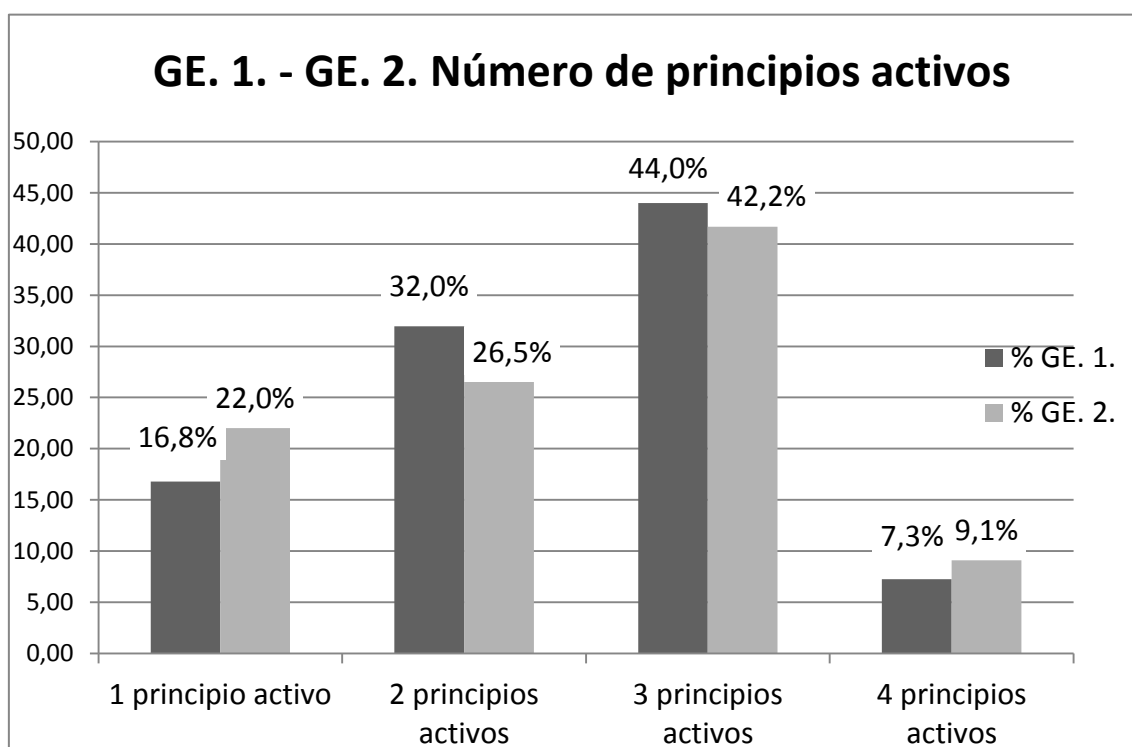


Figura 34. Grupo de Estudio 1- Grupo de Estudio 2. Número de principios

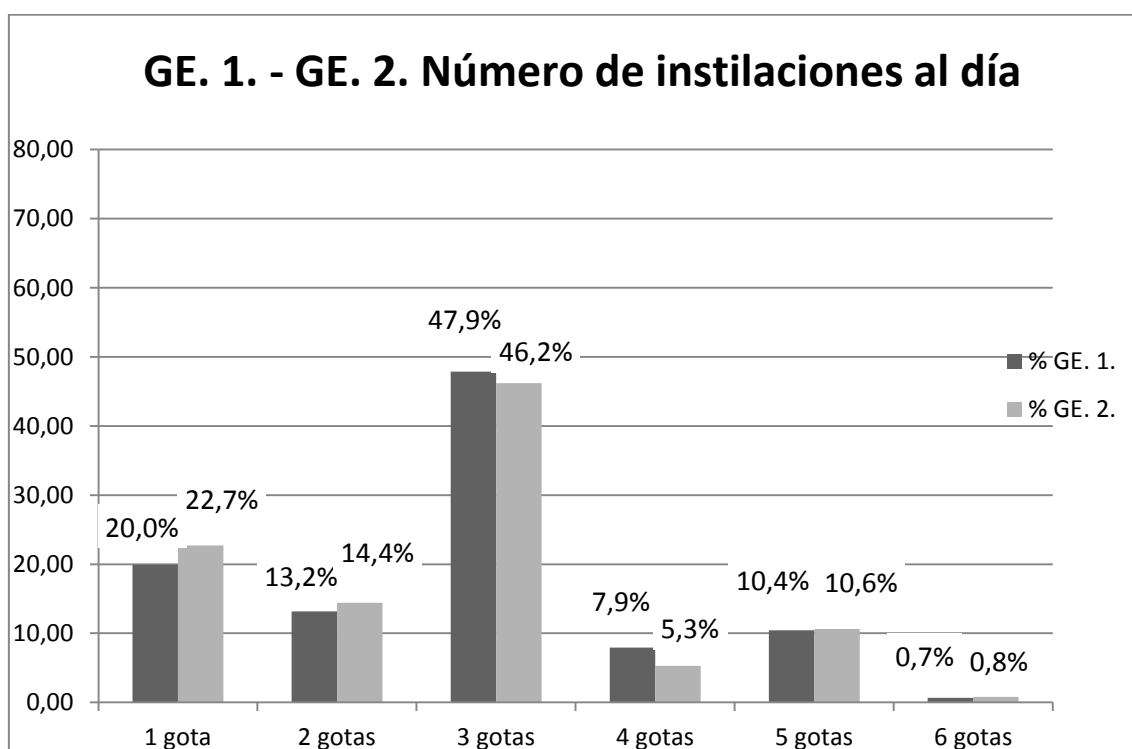


Figura 35. Grupo de Estudio 1- Grupo de Estudio 2. Número de instilaciones

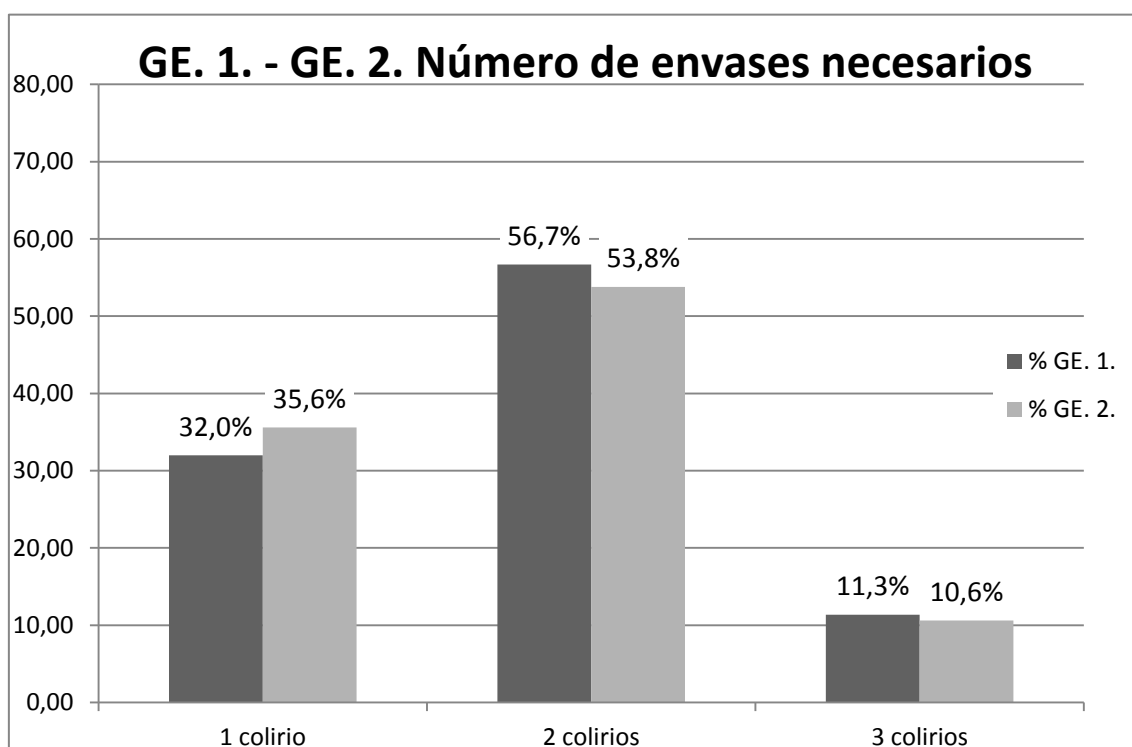


Figura 36. Grupo de Estudio 1- Grupo de Estudio 2. Número de envases

La duración del tratamiento sí mostró diferencias entre ambos grupos.

El tiempo medio de duración del tratamiento médico fue significativamente mayor en el grupo de estudio 2 (pacientes intervenidos) que en el grupo 1 (no intervenidos): $88 \pm 73,13$ meses frente a $52 \pm 50,68$ ($p < 0,001$).

Analizando el porcentaje de pacientes que llevaban más de 50 meses sometidos a tratamiento médico, este fue también significativamente superior en el grupo 2 (62,8%) que en el grupo 1 (39,2%) ($p < 0,001$).

Los datos comparativos detallados en relación con la duración del tratamiento se muestran en la Figura 37.

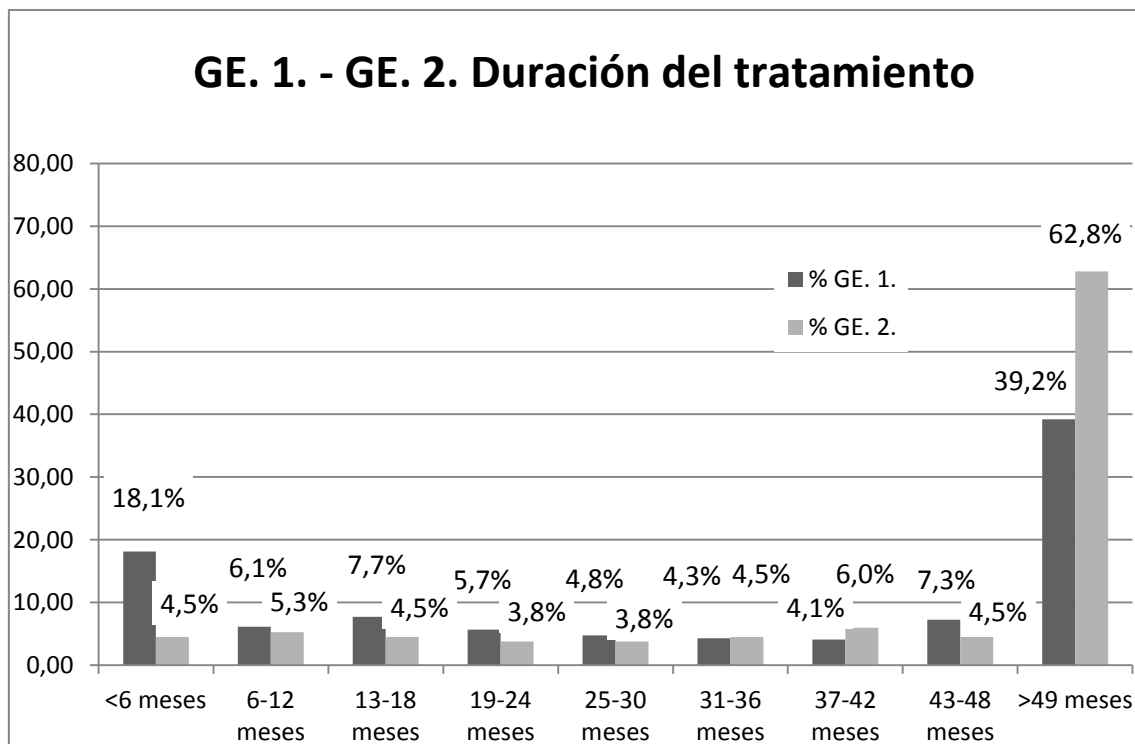


Figura 37. Grupo de Estudio 1- Grupo de Estudio 2. Duración del tratamiento

Las Figuras 38 y 39 reflejan el tipo de tratamiento aplicado, según las presentaciones farmacéuticas empleadas y según los distintos grupos terapéuticos prescritos.

No hubo diferencias significativas al comparar las características del tratamiento entre ambos grupos de estudio.

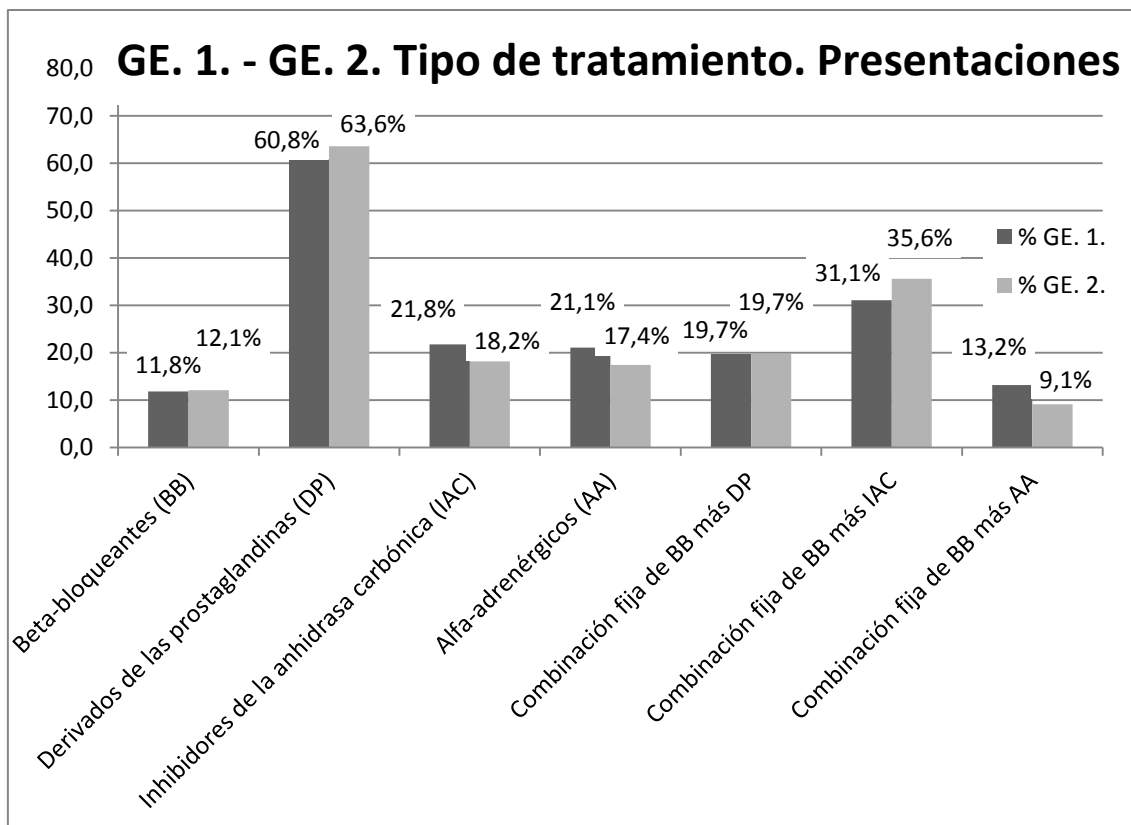


FIGURA 38. G. Estudio 1 - G. Estudio 2. Tratamiento. Presentaciones

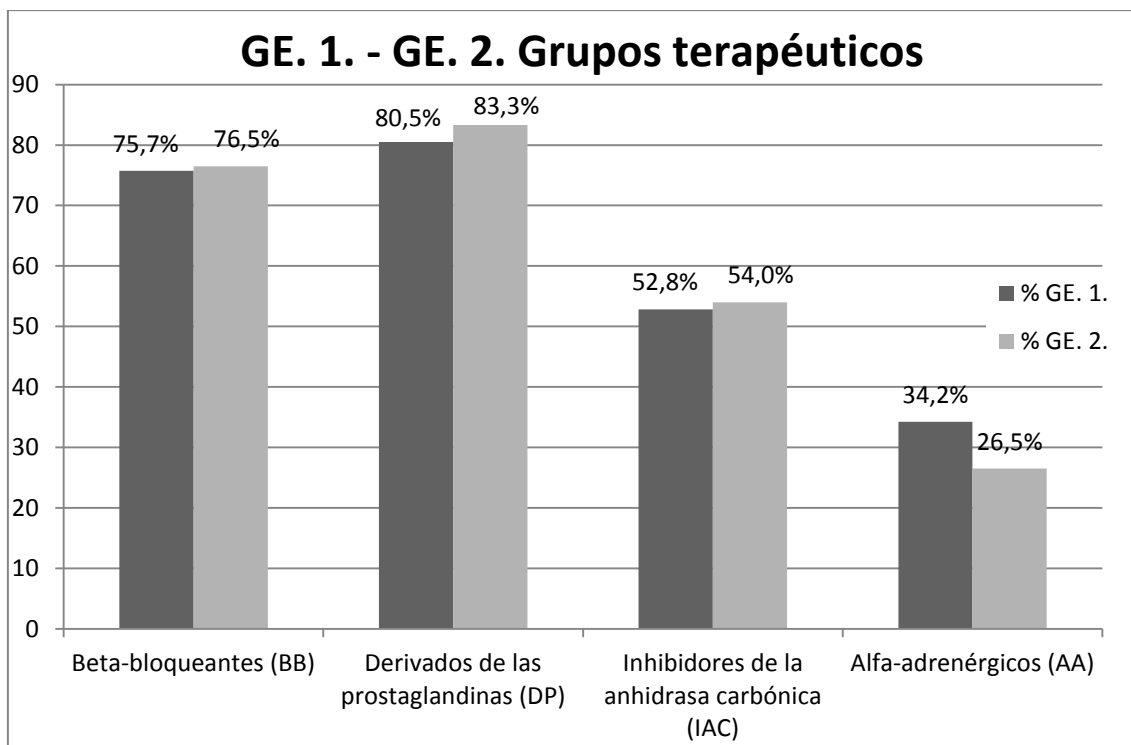


FIGURA 39. G. Estudio 1 - G. Estudio 2. Tratamiento. Grupos terapéuticos

5. RESULTADOS DE LOS CULTIVOS DEL EXUDADO CONJUNTIVAL

-GRUPO DE ESTUDIO 1

441 CASOS EN TRATAMIENTO HIPOTENSOR, NUNCA INTERVENIDOS DE GLAUCOMA

En este grupo las muestras resultaron estériles en 65 de los 441 casos, lo que supone un 14,7% del total.

En los 376 en los que se aislaron e identificaron bacterias, los gérmenes más prevalentes fueron *Staphylococci* coagulasa negativo, con 292 aislamientos (66,2%) seguidos de *Propionibacterium* sp con 124 (28,1%) y *Corynebacterium* xerosis con 97 (22,0%), todos ellos encuadrados dentro del grupo de bacterias típicas de la piel.

En el grupo de bacterias del tracto respiratorio los más frecuentes fueron los Streptococci con 60 aislamientos de los que 13 (2,9%) correspondían a Streptococcus pneumoniae mientras que 47 (10,2%) eran otros Streptococci.

Los resultados completos de los cultivos correspondientes a este grupo de muestras en la Tabla 9

**Tabla 9. Prevalencia bacteriana de pacientes (GE 1)
Pacientes tratados. No intervenidos**

	441	%
Bacterias típicas de la piel		
Corynebacterium xerosis	97	22,0
Propionibacterium sp	124	28,1
Otros bacilos Gram positivos	34	7,7
Staphylococcus aureus	32	7,3
Staphylococci coagulasa negativos	292	66,2
Bacterias del tracto respiratorio		
Diplococci Gram negativos	14	2,2
Haemophilus spp	11	2,5
Streptococcus pneumoniae	13	2,9
Otros Streptococci	47	10,2
Bacterias de otros orígenes		
Enterococcus spp	5	1,1
Enterobacterias	7	1,6
Bacilos Gram negativos no fermentadores	5	1,1
Muestras estériles	65	14,7

-GRUPO DE ESTUDIO 2

116 PACIENTES SOMETIDOS A TRATAMIENTO MÉDICO TÓPICO HIPOTENSOR PREVIAMENTE INTERVENIDOS MEDIANTE CIRUGÍA ANTIGLAUCOMATOSA.

Dispusimos de 116 cultivos obtenidos de estos pacientes.

En este grupo se obtuvieron 20 muestras estériles (17,2%).

Los gérmenes más prevalentes fueron Staphylococci coagulasa negativo, con 78 cultivos positivos (67,2%) seguidos de Propionibacterium sp con 28 (24,1%) y Corynebacterium xerosis con 26 (23,4%), incluidas entre las bacterias típicas de la piel. Dentro de este mismo grupo, Staphylococcus aureus fue aislado en 13 casos (11,2%).

Entre las bacterias típicas del tracto respiratorio las más frecuentes fueron los Streptococci con 21 aislamientos de los que 6 (5,2%) correspondían a

Streptococcus pneumoniae mientras que 15 (12,9%) eran otros Streptococci.
Haemophilus spp se aisló en 6 (5,2%).

Los resultados completos de los cultivos correspondientes a este grupo de muestras en la Tabla 10.

Tabla 10. Prevalencia bacteriana de pacientes (GE 2)
. 132 Pacientes tratados e intervenidos
116 cultivos disponibles

	116	%
Bacterias típicas de la piel		
Corynebacterium xerosis	26	23,4
Propionibacterium sp	28	24,1
Otros bacilos Gram positivos	7	6,0
Staphylococcus aureus	13	11,2
Staphylococci coagulasa negativos	78	67,2
Bacterias del tracto respiratorio		
Diplococci Gram negativos	1	0,9
Haemophilus spp	6	5,2
Streptococcus pneumoniae	6	5,2
Otros Streptococci	15	12,9
Bacterias de otros orígenes		
Enterococcus spp	0	0
Enterobacterias	1	0,9
Bacilos Gram negativos no fermentadores	1	0,9
Muestras estériles	20	17,2

-GRUPO CONTROL

12.930 CASOS NO SOMETIDOS A TRATAMIENTO HIPOTENSOR

El estudio microbiológico del exudado conjuntival de estos casos demostró 765 muestras estériles (5,9%).

El perfil microbiológico de las 12.930 muestras positivas mostró una mayor prevalencia de *Staphylococci* coagulasa negativo, que se aisló en 10.119 cultivos (78,3%), seguidos de *Corynebacterium xerosis*, identificado en 6356 (50,5%) y *Propionibacterium* sp en 3.842 (29,7%).

Dentro del mismo grupo de bacterias típicas de la piel, se identificó *Staphylococcus aureus* en 1.182 (9,1%).

Entre las bacterias típicas del tracto respiratorio las más frecuentes fueron los *Streptococci no pneumoniae* con 1.950 cultivos positivos (15,1%).

Los datos completos de prevalencia, incluyendo los de los gérmenes aislados menos frecuentemente, se muestran en la Tabla 11.

**Tabla 11. Prevalencia bacteriana de pacientes
Grupo Control. No glaucoma. N=12930**

	12930	%
Bacterias típicas de la piel		
Corynebacterium xerosis	6536	50,5
Propionibacterium sp	3842	29,7
Otros bacilos Gram positivos	1397	10,8
Staphylococcus aureus	1182	9,1
Staphylococci coagulasa negativos	10119	78,3
Bacterias del tracto respiratorio		
Diplococci Gram negativos	498	3,9
Haemophilus spp	376	2,9
Streptococcus pneumoniae	305	2,4
Otros Streptococci	1950	15,1
Bacterias de otros orígenes		
Enterococcus spp	290	2,2
Enterobacterias	438	3,4
Bacilos Gram negativos NF	156	1,2
Muestras estériles	765	5,9

6. COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LOS CULTIVOS

-GRUPO DE ESTUDIO 1 – GRUPO CONTROL

El Grupo de Estudio (pacientes en tratamiento hipotensor) mostró un número de muestras estériles (14,7%) significativamente superior a las halladas en el grupo control (5.9%) ($p<0,001$).

El grupo tratado presentó también una reducción significativa en el número de cultivos positivos para *Corynebacterium Xerosis* (22,0% frente a 50,5% $p<0,001$), el grupo de otros bacilos Gram positivos (7,7% frente a 10,8% $p=0,039$), *Staphylococci coagulasa negativos* (66,2% frente a 78,3% $p=0,001$), *Streptococci no pneumoniae* (10,2% frente a 15,1% $p=0,005$), y *Enterobacterias* (1,6% frente a 3,4% $p=0,038$). No hubo diferencias significativas en la prevalencia del resto de gérmenes estudiados.

Estos datos se obtuvieron mediante análisis univariante. Con objeto de valorar los resultados con independencia de las variables edad y sexo, se realizó un análisis de regresión logística ajustada para edad y sexo.

Las diferencias reseñadas se mantuvieron significativas para la prevalencia de cultivos estériles ($p<0,001$), *Corynebacterium* ($p<0,001$), SCN ($p<0,001$) y *Streptococci no pneumoniae* ($p=0,039$). Sin embargo, desapareció la

significación estadística para la reducción de la prevalencia de enterobacterias ($p=0,067$) y el grupo de otros bacilos Gram positivos ($p=0,139$).

Los resultados de este análisis se muestran en las Tablas 12 (univariante) y 13 (multivariante con independencia de edad y sexo)

Tabla 12. Flora Bacteriana conjuntival
12930 no tratados vs 441 tratados no operados

	12930 sin tratamiento		441 con tto, No cirugía	
	Número	%	Número	%
Bacterias típicas de la piel				
Corynebacterium xerosis	6536	50,5%	97	22,0%
Propionibacterium spp	3842	29,7%	124	28,1%
Otros bacilos Gram positivos	1397	10,8%	34	7,7%
Staphylococcus aureus	1182	9,1%	32	7,3%
Staphylococci coagulasa negativos	10119	78,3%	292	66,2%
Bacterias del tracto respiratorio				
Diplococci Gram negativo	498	3,9%	14	3,2%
Haemophilus spp	376	2,9%	11	2,5%
Streptococcus pneumoniae	305	2,4%	13	2,9%
Otros Streptococci	1950	15,1%	45	10,2%
Bacterias de otros orígenes				
Enterococcus spp	290	2,2%	5	1,1%
Enterobacterias	438	3,4%	7	1,6%
Bacilos Gram negativos NF	156	1,2%	5	1,1%
Cultivos estériles	765	5,9%	65	14,7%

**Tabla 13. Flora bacteriana conjuntival.
12930 no tratados vs 441 tratados no operados**

Bacterias conjuntivales	Odds ratio	IC*de Odds ratio (95 %)	valor p
Corynebacterium xerosis	0,291	0,231 - 0,366	<0,001
Propionibacterium spp	0,903	0,727 - 1,120	0,352
Otros bacilos Gram positivos	0,764	0,535 - 1,091	0,139
Staphylococcus aureus	0,821	0,569 - 1,183	0,289
Staphylococci-coagulasa-neg	0,557	0,455 - 0,683	<0,001
Diplococci Gram negativo	0,923	0,537 - 1,586	0,771
Haemophilus spp	0,885	0,482 - 1,627	0,695
Streptococcus pneumoniae	1,300	0,738 - 2,288	0,364
Otros Streptococci	0,718	0,524 - 0,983	0,039
Enterococcus spp	0,549	0,225 - 1,338	0,187
Enterobacterias	0,494	0,232 - 1,050	0,067
BGNF*	0,989	0,403 - 2,425	0,980
Cultivos estériles	2,565	1,944 - 3,384	<0,001

IC* = Intervalo de confianza; BGNF* = Bacilos Gram negativos no fermentadores

-GRUPO DE ESTUDIO 2 – GRUPO CONTROL

El GE2 (pacientes en tratamiento hipotensor con antecedente de cirugía antiglaucomatosa) presentó un número de muestras estériles (13,1%) significativamente mayor a las encontradas en el grupo control (5.9%) ($p=0,001$).

El grupo de estudio presentó también una reducción significativa en el número de cultivos positivos para *Corynebacterium Xerosis* (23,3% frente a 50,5% $p=0,001$), SCN (69,5% frente a 78,3% $p<0,001$) y el grupo de otros bacilos Gram positivos (5,2% frente a 10,8% $p<0,001$). No hubo diferencias significativas en la prevalencia del resto de gérmenes estudiados.

Del mismo modo que en el caso anterior, se realizó un estudio mediante regresión logística multivariante para analizar los resultados con independencia de las variables edad y sexo. Las diferencias señaladas se mantuvieron significativas para la prevalencia de cultivos estériles, *Corynebacterium*, SCN y *Streptococci no pneumoniae*. Sin embargo, desapareció la significación estadística para la reducción de la prevalencia de enterobacterias y el grupo de otros bacilos Gram positivos.

Los resultados de este análisis se muestran en las Tablas 14 (análisis univariante) y 15 (análisis multivariante).

**Tabla 14. Flora bacteriana conjuntival
12930 no tratados vs 116 tratados y operados**

	12930 sin tratamiento hipotensor		116 con tratamiento y cirugía previa	
	Número	%	Número	%
Bacterias típicas de la piel				
Corynebacterium xerosis	6536	50,5%	26	22,4%
Propionibacterium spp	3842	29,7%	28	24,1%
Otros bacilos Gram positivos	1397	10,8%	7	6,0%
Staphylococcus aureus	1182	9,1%	13	11,2%
Staphylococci coagulasa negativos	10119	78,3%	78	67,2%
Bacterias del tracto respiratorio				
Diplococci Gram negativo	498	3,9%	1	,9%
Haemophilus spp	376	2,9%	6	5,2%
Streptococcus pneumoniae	305	2,4%	6	5,2%
Otros Streptococci	1950	15,1%	15	12,9%
Bacterias de otros orígenes				
Enterococcus spp	290	2,2%	0	0,0%
Enterobacterias	438	3,4%	1	0,9%
Bacilos Gram negativos no fermentadores	156	1,2%	1	0,9%
Cultivos estériles	765	5,9%	20	17,2%

Tabla 15.

**Flora bacteriana conjuntival
116 tratados y operados vs 12930 no tratados**

Bacterias conjuntivales	Odd ratio	IC*de Odd ratio (95 %)	valor p
Corynebacterium xerosis	0,320	0,206 - 0,497	< 0,001
Propionibacterium spp	0,693	0,448 - 1,072	0,100
Otros bacilos Gram positivos	0,663	0,307 - 1,432	0,296
Staphylococcus aureus	1,405	0,784 - 2,517	0,253
Staphylococci-coagulasa-positivo	0,599	0,404 - 0,888	0,011
Diplococci Gram negativo	0,278	0,039 - 2,001	0,204
Haemophilus spp	1,943	0,845 - 4,469	0,118
Streptococcus pneumoniae	2,466	1,069 - 5,688	0,034
Otros Streptococci	1,087	0,627 - 1,888	0,766
Enterococcus spp	ND	.	.
Enterobacterias	0,281	0,039 - 2,022	0,207
BGNF*	0,795	0,110 - 5,746	0,820
Cultivos estériles	2,819	1,713 - 4,640	< 0,001

IC* = Intervalo de confianza; BGNF* = Bacilos Gram negativos no fermentadores; ND* = no determinado

-GRUPO DE ESTUDIO 1 – GRUPO DE ESTUDIO 2

El estudio comparativo de los resultados de los cultivos de los Grupos de estudio 1 (pacientes tratados sin antecedente de intervenidos) y 2 (pacientes tratados pero previamente intervenidos de glaucoma) no mostró ninguna diferencia.

Ni el número de muestras estériles ni la prevalencia de aislamiento de ninguna de las especies bacterianas analizadas mostró diferencias significativas.

Estos resultados fueron similares en el análisis univariante, reflejado en la Tabla 16, como en el multivariante, mostrado en la Tabla 17.

**Tabla 16. Flora bacteriana conjuntival
441 tratados y no operados vs 116 tratados y operados**

	441 tratados, no operados		116 tratados operados	
	Número	%	Número	%
Bacterias típicas de la piel				
Corynebacterium xerosis	97	22,0%	26	22,4%
Propionibacterium spp	124	28,1%	28	24,1%
Otros bacilos Gram positivos	34	7,7%	7	6,0%
Staphylococcus aureus	32	7,3%	13	11,2%
Staphylococci coagulasa negativos	292	66,2%	78	67,2%
Bacterias del tracto respiratorio				
Diplococci Gram negativas	14	3,2%	1	,9%
Haemophilus spp	11	2,5%	6	5,2%
Streptococcus pneumoniae	13	2,9%	6	5,2%
Otros Streptococci	45	10,2%	15	12,9%
Bacterias de otros orígenes				
Enterococcus spp	5	1,1%	0	0,0%
Enterobacterias	7	1,6%	1	,9%
Bacilos Gram negativos no fermentadores	5	1,1%	1	,9%
Cultivos estériles	65	14,7%	20	17,2%

**Tabla 17. Flora bacteriana conjuntival
441 tratados y no operados vs 116 tratados y operados**

Bacterias conjuntivales	Odds ratio	IC*de Odd ratio (95 %)	valor p
Corynebacterium xerosis	1,113	0,675 - 1,834	0,675
Propionibacterium spp	0,774	0,479 - 1,250	0,295
Otros bacilos Gram positivos	0,832	0,355 - 1,945	0,670
Staphylococcus aureus	1,731	0,868 - 3,453	0,119
Staphylococci-coagulasa-positivo	1,010	0,650 - 1,570	0,964
Diplococci Gram negativo	0,324	0,042 - 2,513	0,281
Haemophilus spp	1,941	0,685 - 5,504	0,212
Streptococcus pneumoniae	1,547	0,565 - 4,233	0,396
Otros Streptococci	1,472	0,778 - 2,784	0,235
Enterococcus spp	ND*	.	.
Enterobacterias	0,569	0,068 - 4,737	0,602
BGNF*	0,674	0,076 - 6,003	0,723
Cultivos estériles	1,218	0,696 - 2,130	0,490

IC* = Intervalo de confianza; BGNF* = Bacilos Gram negativos no fermentadores; ND* = no determinado

7. RESULTADOS OBTENIDOS AL ESTUDIAR DISTINTOS SUBGRUPOS SEGÚN VARIABLES DEL TRATAMIENTO TÓPICO

Dentro de Grupo principal de Estudio 1 (441 casos nunca intervenidos de glaucoma y bajo tratamiento tópico hipotensor) se realizaron distintas subdivisiones, con objeto de analizar la influencia de diferentes variables del tratamiento médico.

De este modo, se crearon subgrupos atendiendo a los siguientes criterios:

- 7.1. VARIABLE: NÚMERO DE GOTAS INSTILADAS POR DÍA
- 7.2. VARIABLE: NÚMERO DE ENVASES NECESARIOS
- 7.3. VARIABLE: NÚMERO DE PRINCIPIOS ACTIVOS
- 7.5. VARIABLE: DURACIÓN DEL TRATAMIENTO TÓPICO
- 7.6. VARIABLE: CANTIDAD ESTIMADA DE BAK APLICADA

7.1. VARIABLE: NÚMERO DE GOTAS APLICADAS POR DÍA

Para analizar esta variable se definieron tres puntos de corte. Por un lado, pacientes que se instilaban dos o menos gotas al día frente a aquellos que lo hacían tres o más veces. En segundo lugar, el mismo grupo con dos o menos gotas frente a un grupo de máximo número de instilaciones (entre 4 y 7). Y, por otro lado, aquellos casos que se instilaban el número mínimo posible (una gota al día) y el grupo que requería un mayor número de aplicaciones (entre 3 y 7).

En el primer caso (aplicación de dos o menos gotas frente a tres o más al día), el porcentaje de cultivos estériles no mostró diferencias significativas. Sí se observó una reducción en la prevalencia de cultivos positivos para *Corynebacterium xerosis*, que en el caso de un número mayor de aplicaciones se redujo a un 18,3% frente a un 29,4% en el grupo con menos instilaciones requeridas ($p=0,011$).

Como se muestra en la Tabla 18, el resto de especies no mostraron ninguna variación, aunque se podría reseñar una reducción en la prevalencia de SCN, cuya prevalencia se redujo al incrementar el número de instilaciones, pasando de un 84,2% a un 76,6%, si bien esta diferencia no resultó estadísticamente significativa ($p=0,083$).

Esta reducción de la prevalencia de SCN si alcanzó significación, con un descenso desde un 84,2% hasta un 69,4%% ($p=0,013$) cuando el grupo de 1 o 2 instilaciones día se comparó con un grupo sometido a un número alto de instilaciones (superior o igual a cuatro al día), como se muestra en la Tabla 19.

**Tabla 18. Prevalencia bacteriana según número de instilaciones
1 ó 2 gotas al día frente a más de 2 gotas al día**

	146 casos con 1 ó 2 gotas		295 casos con > 2 gotas		
		%		%	p
Bacterias típicas de la piel					
<i>Corynebacterium xerosis</i>	43	29,4	54	18,3	0,011
Otros Difteroides	13	8,9	17	5,8	0,302
<i>Propionibacterium</i> sp	36	24,7	88	29,8	0,306
Otros bacilos Gram positivos	2	1,4	3	1,0	0,882
<i>Staphylococcus aureus</i>	8	5,4	25	8,5	0,351
<i>Staphylococci</i> coagulasa negativos	123	84,2	226	76,6	0,083
Bacterias del tracto respiratorio					
Diplococci Gram negativos	6	4,1	8	2,7	0,618
<i>Haemophilus</i> spp	4	2,7	7	2,4	0,927
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4	2,7	9	3,0	0,907
Otros <i>Streptococci</i>	14	9,6	33	11,2	0,728
Bacterias de otros orígenes					
<i>Enterococcus</i> spp	1	0,7	4	1,4	0,882
Enterobacterias	1	0,7	6	2,0	0,508
Bacilos Gram negativos no fermentadores	1	0,7	4	1,4	0,882
Muestras estériles	20	13,7	45	15,2	0,771

Tabla 19. Prevalencia bacteriana según número de instilaciones
1 ó 2 gotas frente a 4-7 gotas

	146 casos con 1 ó 2 gotas		85 casos con 4-7 gotas		
		%		%	p
Bacterias típicas de la piel					
Corynebacterium xerosis	43	29,45	17	20,00	0,154
Otros Difteroides	13	8,90	4	4,71	0,359
Propionibacterium sp	36	24,66	30	35,29	0,115
Otros bacilos Gram positivos	2	1,37	0	0,00	0,728
Staphylococcus aureus	8	5,48	5	5,88	0,868
Staphylococci coagulasa negativos	123	84,25	59	69,41	0,013
Bacterias del tracto respiratorio					
Diplococci Gram negativos	6	4,11	3	3,53	0,894
Haemophilus spp	4	2,74	1	1,18	0,750
Streptococcus pneumoniae	4	2,74	4	4,71	0,678
Otros Streptococci	14	9,59	12	14,12	0,404
Bacterias de otros orígenes					
Enterococcus spp	1	0,68	0	0,00	0,784
Enterobacterias	1	0,68	3	3,53	0,282
Bacilos Gram negativos no fermentadores	1	0,68	1	1,18	0,728
Muestras estériles	20	13,70	14	16,47	0,703

Al aplicar el tercer criterio, que establecía el estudio comparativo entre aquellos casos que se instilaban el menor número posible de gotas (una única aplicación al día) frente a los que se aplicaban el mayor número de gotas (más de tres) por día, no se observaron diferencias. Ni el porcentaje de cultivos estériles ni la prevalencia de las distintas especies de bacterias aisladas mostraron diferencias estadísticamente significativas.

Se detallan los datos obtenidos en la Tabla 20.

**Tabla 20. Prevalencia bacteriana según número de instilaciones
1 gota al día frente a más de 3 gotas al día**

	89 1 gota/día		295 3-7 gotas/día		
		%		%	p
Bacterias típicas de la piel					
Corynebacterium xerosis	22	24,7	54	18,3	0,238
Otros Difteroides	10	11,2	17	5,8	0,125
Propionibacterium sp	19	21,3	88	29,8	0,153
Otros bacilos Gram positivos	0	0,00	3	1,0	0,789
Staphylococcus aureus	5	5,6	25	8,5	0,513
Staphylococci coagulasa negativos	75	84,3	226	76,6	0,164
Bacterias del tracto respiratorio					
Diplococci Gram negativos	5	5,6	8	2,7	0,320
Haemophilus spp	2	2,2	7	2,4	0,741
Streptococcus pneumoniae	3	3,4	9	3,0	0,845
Otros Streptococci	9	10,1	33	11,2	0,928
Bacterias de otros orígenes					
Enterococcus spp	1	1,1	4	1,4	0,716
Enterobacterias	1	1,1	6	2,0	0,912
Bacilos Gram negativos no fermentadores	1	1,1	4	1,4	0,716
Muestras estériles	16	18,0	45	15,2	0,652

7.2. VARIABLE: NÚMERO DE ENVASES (COLIRIOS) NECESARIOS

Con objeto de estudiar la posible influencia del número de envases o colirios utilizados para aplicar el tratamiento antiglaucomatoso, se separaron dos grupos de pacientes en función de esta variable.

103 sujetos utilizaban un único envase para administrarse el tratamiento mientras que 303 precisaban dos o más envases para hacerlo.

El estudio comparativo mostró, en aquellos pacientes que requerían más de un colirio, una reducción en la prevalencia de *Corynebacterium xerosis* cuyo porcentaje se redujo de un 28,8% a un 18,9% ($p=0,027$). La prevalencia de *Staphylococci* coagulasa negativos se redujo desde un 84,9% en el grupo con un envase al 76,5% al incrementar el número de envases. Esta diferencia si situó en el límite de la significación estadística ($p=0,059$).

El resto de aislamientos bacterianos obtenidos no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos. Tampoco lo hizo la prevalencia de cultivos estériles.

El resultado detallado de este estudio comparativo se muestra en la Tabla 21.

**Tabla 21. Prevalencia bacteriana según número de envases
Tratamiento con 1 envase frente a 2 o más envases**

	139 casos 1 envase		302 casos 2-4 envases		
		%		%	p
Bacterias típicas de la piel					
<i>Corynebacterium xerosis</i>	40	28,8	57	18,9	0,027
Otros Difteroides	12	8,6	18	6,0	0,405
<i>Propionibacterium</i> sp	36	25,9	88	29,1	0,556
Otros bacilos Gram positivos	1	0,7	4	1,3	0,941
<i>Staphylococcus aureus</i>	7	5,0	26	8,6	0,258
<i>Staphylococci</i> coagulasa negativos	118	84,9	231	76,5	0,059
Bacterias del tracto respiratorio					
Diplococci Gram negativos	5	3,6	9	3,0	0,959
<i>Haemophilus</i> spp	3	2,2	8	2,6	0,983
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4	2,9	9	3,0	0,807
Otros <i>Streptococci</i>	13	9,3	34	11,3	0,661
Bacterias de otros orígenes					
<i>Enterococcus</i> spp	1	0,7	4	1,3	0,941
Enterobacterias	1	0,7	6	2,0	0,562
Bacilos Gram negativos no fermentadores	1	0,7	4	1,3	0,941
Muestras estériles	20	14,4	45	14,9	0,997

7.3. VARIABLE: NÚMERO DE PRINCIPIOS ACTIVOS

El posible efecto del número de principios activos necesarios para el tratamiento fue estudiado mediante la definición y comparación de dos subgrupos.

En el primero de ellos se incluyeron 214 casos tratados con 1 o 2 principios activos; en el segundo, 227 que requerían 3 o más fármacos.

Al comparar ambos grupos, no hubo diferencias en la prevalencia de cultivos estériles encontrados.

En relación con la identificación de bacterias, se demostró una reducción en el número de aislamientos para *Corynebacterium xerosis*. Al incrementar el número de fármacos, este germen pasó de un 26,6% a un 17,6% ($p=0,030$).

No se observaron diferencias significativas en el resto de la flora bacteriana aislada en ambos grupos.

En la tabla 22 se detallan los valores obtenidos al analizar esta variable.

**Tabla 22. Prevalencia bacteriana según número de principios activos.
Tratamiento con 1-2 frente 3-5 principios activos (PPAA)**

	214 1-2 PPAA		227 3-5 PPAA		
		%		%	p
Bacterias típicas de la piel					
<i>Corynebacterium xerosis</i>	57	26,6	40	17,6	0,030
Otros Difteroides	17	7,9	13	5,7	0,462
<i>Propionibacterium</i> sp	54	25,2	70	30,8	0,229
Otros bacilos Gram positivos	4	1,9	1	0,4	0,334
<i>Staphylococcus aureus</i>	11	5,1	22	9,7	0,102
<i>Staphylococci</i> coagulasa negativos	183	85,5	188	82,8	0,520
Bacterias del tracto respiratorio					
Diplococci Gram negativos	6	2,8	8	3,5	0,873
<i>Haemophilus</i> sp	5	2,3	6	2,6	0,921
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	7	3,3	6	2,6	0,914
Otros <i>Streptococci</i>	26	12,1	21	9,2	0,406
Bacterias de otros orígenes					
<i>Enterococcus</i> sp	2	0,9	3	1,3	0,947
Enterobacterias	5	2,3	2	0,9	0,400
Bacilos Gram negativos no fermentadores	2	0,9	3	1,3	0,947
Muestras estériles	31	14,5	34	15,0	0,991

7.4. VARIABLE: TIEMPO TOTAL DE MANTENIMIENTO DEL TRATAMIENTO TÓPICO

Se consideró el tiempo total que cada paciente se había mantenido bajo tratamiento médico tópico hipotensor.

En relación con esta variable y con objeto de conocer su hipotético efecto sobre la flora bacteriana conjuntival, se subdividió el grupo según dos puntos de corte: a los 12 y a los 18 meses de tratamiento mantenido.

Tal y como se detalla en las Tablas 23 y 24, en ninguna de las dos situaciones se observaron diferencias significativas ente los subgrupos generados: ni en la prevalencia de cultivos estériles ni en las características de la población bacteriana identificada.

**Tabla 23. Prevalencia bacteriana según duración del tratamiento
Tiempo de tratamiento superior o inferior a 12 meses**

	116 casos ≤12 meses		325 casos >12 meses		
		%		%	p
Bacterias típicas de la piel					
Corynebacterium xerosis	32	27,6	65	20,0	0,118
Otros Difteroides	6	5,1	24	7,4	0,550
Propionibacterium sp	39	33,6	85	26,1	0,157
Otros bacilos Gram positivos	1	0,9	4	1,2	0,850
Staphylococcus aureus	6	5,2	27	8,3	0,370
Staphylococci coagulasa negativos	90	77,6	259	79,7	0,729
Bacterias del tracto respiratorio					
Diplococci Gram negativos	3	2,6	11	3,4	0,910
Haemophilus spp	2	1,7	9	2,8	0,785
Streptococcus pneumoniae	2	1,7	11	3,4	0,557
Otros Streptococci	14	12,1	33	10,1	0,690
Bacterias de otros orígenes					
Enterococcus spp	0	0,0	5	1,5	0,405
Enterobacterias	1	0,9	6	1,8	0,768
Bacilos Gram negativos no fermentadores	1	0,9	4	1,2	0,850
Muestras estériles	18	15,5	47	14,5	0,902

**Tabla 24. Prevalencia bacteriana según duración del tratamiento
Tiempo de tratamiento superior o inferior a 18 meses**

	150 casos < 19 meses		291 casos > 18 meses		
		%		%	p
Bacterias típicas de la piel					
Corynebacterium xerosis	40	26,7	57	19,6	0,114
Otros Difteroides	7	4,7	23	7,9	0,280
Propionibacterium sp	45	30,0	79	27,1	0,604
Otros bacilos Gram positivos	1	0,7	4	1,4	0,849
Staphylococcus aureus	8	5,3	25	8,6	0,298
Staphylococci coagulasa negativos	118	78,7	231	79,4	0,959
Bacterias del tracto respiratorio					
Diplococci Gram negativos	4	2,7	10	3,4	0,881
Haemophilus spp	7	4,7	6	2,1	0,217
Streptococcus pneumoniae	2	1,3	11	3,8	0,253
Otros Streptococci	19	12,7	28	9,6	0,413
Bacterias de otros orígenes					
Enterococcus spp	0	0,0	5	1,7	0,254
Enterobacterias	1	0,7	6	2,1	0,479
Bacilos Gram negativos no fermentadores	1	0,7	4	1,4	0,849
Muestras estériles	20	13,33	45	15,5	0,648

Dentro de la variable de estudio del tiempo de tratamiento se seleccionó un grupo de pacientes sometidos a tratamiento durante un breve periodo de tiempo, inferior a tres meses.

Se identificaron 51 casos con esta característica y se compararon sus resultados con los del resto de casos, asumiendo las limitaciones debidas a la escasa población del grupo seleccionado.

El porcentaje de muestras estériles no mostró diferencias entre ambos grupos y salvo un descenso en la prevalencia de corynebacterium xerosis, que pasó de

un 33,3% a un 20,5% ($p=0,058$) el perfil de la flora bacteriana conjuntival no mostró diferencias significativas.

La Tabla 25 presenta los datos completos de este análisis comparativo.

**Tabla 25. Prevalencia bacteriana según duración del tratamiento
Tiempo de tratamiento superior o inferior a tres meses**

	51 pacientes ≤3 meses		390 paciente >3 meses		
		%		%	p
Bacterias típicas de la piel					
Corynebacterium xerosis	17	33,3	80	20,5	0,058
Propionibacterium sp	14	27,4	110	28,2	0,958
Otros bacilos Gram positivos	0	0,0	5	1,3	0,912
Staphylococcus aureus	1	2,0	32	8,2	0,190
Staphylococci coagulasa negativos	43	84,3	306	78,5	0,433
Bacterias del tracto respiratorio					
Diplococci Gram negativos	1	2,0	13	3,3	0,920
Haemophilus spp	2	3,9	9	2,3	0,828
Streptococcus pneumoniae	0	0,0	13	3,3	0,377
Otros Streptococci	8	15,7	39	10,0	0,319
Bacterias de otros orígenes					
Enterococcus spp	0	0,0	5	1,3	0,912
Enterobacterias	1	2,0	4	1,0	0,912
Bacilos Gram negativos NF	1	2,0	6	1,5	0,712
Muestras estériles	8	15,7	57	14,6	0,994

-7.5. VARIABLE: CANTIDAD ESTIMADA DE BAK APLICADA

Esta parte del estudio se dirigió a comprobar el efecto sobre la flora bacteriana de la aplicación de tratamiento tópicos con distintas cantidades de BAK. Al no disponer de ninguna fórmula disponible para hacerlo diseñamos un sistema de cálculo (detallado en el capítulo de Material y Métodos) para, de modo estimado, conocer la cantidad acumulada de BAK por día recibida por cada uno de los ojos tratados.

Una vez estimada la cantidad de BAK (en mg por día) aplicada a cada paciente, dividimos el grupo de estudio según esta variable, de acuerdo a dos puntos de corte que establecieron tres categorías:

1-Menor cantidad de BAK/día	(<0,002)	148 casos	(33,6%)
2-Cantidad intermedia de BAK/día:	(0,002-0,003)	94 casos	(21,3%)
3-Mayor cantidad de BAK/día	(>0,003)	199 casos	(45,1%)

Los resultados muestran una prevalencia de cultivo estériles similares en los tres grupos. El incremento de la cantidad de BAK se relacionó con una reducción en la prevalencia de *Corynebacterium xerosis* y *Propionibacterium*, así como un incremento en el aislamiento de *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus no pneumoniae*. Con el incremento de la cantidad de BAK se observa una reducción en la presencia de *Corynebacterium xerosis* ($p=0,05$ entre los grupos 1 y 3), de *Propionibacterium* ($p=0,02$ entre los grupos 1 y

3). También se demuestra un incremento en la prevalencia de *Staphylococcus aureus* ($p=0,003$ entre los grupos 1 y 2 y $p=0,02$ entre los grupos 1 y 3) y de *Streptococcus pneumoniae* ($p=0,02$ entre los grupos 1 y 3).

Los resultados completos de este análisis se muestran en la Tabla 26

**TABLA 26 Prevalencia bacteriana según cantidad de BAK/día
<0,002 mg BAK/día frente a >0,003 mg BAK/día**

	90 <0,002 BAK/ día		142 >0,003 BAK/ día		
		%		%	p
Bacterias típicas piel					
<i>Corynebacterium xerosis</i>	32	35,56	24	16,90	0,002
Otros Difteroides	4	4,44	8	5,63	0,925
<i>Propionibacterium</i> sp	32	35,56	35	24,65	0,102
Otros bacilos Gram (+)	2	2,22	1	0,70	0,689
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	3,33	12	8,45	0,204
<i>Staphylococci coagulasa</i> (-)	73	81,11	108	76,06	0,457
Bacterias tracto respirat					
Diplococci Gram negativos	1	1,11	5	3,52	0,482
<i>Haemophilus</i> spp	2	2,22	3	2,11	0,683
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	2,22	5	3,52	0,865
Otros <i>Streptococci</i>	12	13,33	14	9,86	0,546
Bacterias otro origen					
<i>Enterococcus</i> spp	0	0,00	2	1,41	0,688
Enterobacterias	2	2,22	3	2,11	0,683
Bacilos Gram (-) NF	0	0,00	0	0,00	
Muestras estériles	10	11,11	22	15,49	0,455

En la Tabla 27 se presentan, en síntesis, los resultados de los análisis de regresión multivariante realizados para estudiar el efecto de distintas variables del tratamiento sobre la prevalencia de *Corynebacterium xerosis* y *Staphylococcus aureus*.

Tabla 27. Efecto de las variables del tratamiento hipotensor ocular sobre la flora conjuntival

Variables del tratamiento	<i>Corynebacterium xerosis</i>		<i>Staphylococcus aureus</i>	
	<i>Odds Ratio (IC 95%)</i>	<i>Valor-p</i>	<i>Odds Ratio (IC 95%)</i>	<i>Valor-p</i>
Tiempo de tratamiento medio total en meses	0,75 (0,44 - 1,27)	0,284	1,27 (0,48 - 3,36)	0,626
Nº de gotas instiladas	2,33 (0,18 - 30,31)	0,519	0,16 (0,10 - 0,81)	0,210
Nº de envases	0,74 (0,05 - 10,38)	0,823	1,25 (0,05 - 32,85)	0,895
Nº de PPAA	0,28 (0,04 - 0,91)	0,035	14,26 (1,27 - 159,43)	0,031
BAK/ día (0.002-0.003)	0,34 (0,10 - 1,16)	0,085	12,37 (1,17 - 130,48)	0,036
BAK/ día >0.003	0,11 (0,16 - 0,76)	0,025	27,54 (0,96 - 789,24)	0,053

IC = intervalo de confianza; PPAA = principios activos; BAK = cloruro de benzalconio

8. RESULTADOS SEGÚN SUBTIPOS DE GLAUCOMA

En el grupo de estudio 1, de los 441 casos incluidos, el GCS representaba el tipo principal con 275 pacientes (62,4%), seguido de los 87 pseudexfoliativos (19,7%).

El resto de glaucomas tenía una representación claramente menor como se detalló previamente (Figura 9).

Con objeto de estudiar el papel del síndrome pseudoexfoliativo sobre las características de la flora conjuntival, se analizaron los resultados de los cultivos en los glaucomas pseudoexfoliativos comparándolos con los del resto de la población tratada por glaucoma, no afecta del síndrome.

Como resultado de este análisis comparativo ni el porcentaje de cultivos estériles ni la prevalencia de las distintas especies bacterianas aisladas mostró diferencias significativas entre los 87 glaucomas pseudoexfoliativos y los 354 no pseudoexfoliativos.

9. ESTUDIO DE CASOS CON DOBLE CULTIVO: PRE Y POST CIRUGÍA FILTRANTE

Durante el proceso de reclutamiento se observó que 119 pacientes incluidos en el grupo de no antecedente de cirugía filtrante (GE 1), fueron intervenidos de glaucoma y, más adelante, volvieron a ser estudiados de cara a una segunda intervención. Por este hecho, en este segundo episodio fueron excluidos del grupo GE 2.

Pero este hallazgo permitió establecer un grupo integrado por estos 119 pacientes de los que, en 116 casos se pudo disponer de un doble estudio de la flora bacteriana: el primero sobre un ojo no operado y el segundo sobre un ojo con ampolla de filtración postquirúrgica. En todos los casos, el tiempo mínimo transcurrido desde la cirugía hasta el análisis postquirúrgico fue de seis meses. Los resultados de esta comparación muestran una tendencia al incremento de la presencia de flora bacteriana en el grupo post-operatorio. La prevalencia de cultivos estériles desciende de un 18,5% hasta 10,1% ($p=0,068$). Los gérmenes cuya presencia aumenta son, principalmente, *Corynebacterium*, *Propionibacterium*, *SCN*, *Staphylococcus aureus* o *Streptococcus pneumoniae*. Por el contrario, muestra tendencia a reducirse la prevalencia del grupo de otros bacilos Gram positivos y *Streptococcus pneumoniae*. Ninguna de estas variaciones alcanza significación estadística. Los datos completos de este análisis comparativo se muestran en la Tabla 28

Tabla 28. Prevalencia bacteriana. Pacientes con doble cultivo. N=116
116 pre / 116 post-cirugía filtrante

	116 PRE		116 POS						
Bacterias típicas piel		%		%	p	Od rat	IC 95% (OR)	P(OR)	
Corynebacterium xerosis	20	16,8	27	22,7	0,329	1,453	0,763 a 2,767	0,256	
Propionibacterium sp	33	27,7	39	32,8	0,481	1,271	0,730 a 2,212	0,398	
Otros bacilos Gram (+)	12	10,1	6	5,0	0,220	0,474	0,172 a 1,307	0,149	
Staphylococcus aureus	7	5,9	12	10,1	0,339	1,794	0,681 a 4,729	0,237	
Staphylococci coag (-)	97	81,5	105	88,2	0,205	1,701	0,824 a 3,511	0,151	
Bacterias tracto resp.									
Diplococci Gram (-)	1	0,8	4	3,4	0,336	4,104	0,452 a 37,278	0,210	
Haemophilus spp	1	0,8	3	2,5	0,614	3,052	0,313 a 29,767	0,337	
Streptococcus pneum	6	5,0	3	2,5	0,497	0,487	0,119 a 1,995	0,317	
Otros Streptococci	9	7,6	16	13,4	0,205	1,899	0,804 a 4,486	0,144	
Bacterias otro origen									
Enterococcus spp	1	0,8	0	0,0	1,000	0,331	0,013 a 8,197	0,499	
Enterobacterias	3	2,5	3	2,5	0,679	1,000	0,198 a 5,058	1,000	
Bacilos Gram (-) NF	2	1,7	4	3,4	0,679	2,035	0,366 a 11,327	0,417	
Muestras estériles	22	18,5	12	10,1	0,096	0,495	0,232 a 1,052	0,068	

10. ANÁLISIS DEL GRUPO DE CASOS EN TRATAMIENTO LIBRE DE CONSERVANTES.

Este grupo específico estaba integrado por 70 pacientes cuyo tratamiento tópico hipotensor permitió su sustitución íntegra por los mismos principios activos en presentación libre de conservantes.

El periodo de tiempo entre la interrupción del tratamiento con conservantes y el análisis microbiológico presentó un rango entre 4 y 65 días. La media fue de 16,12 días (DE 8,08).

En este análisis, puesto que el grupo libre de conservantes incluía tanto casos previamente intervenidos como no, se utilizó como control el grupo global de 557 casos en tratamiento tópico hipotensor con conservantes, que incluía también tanto casos operados como no operados.

Como resultado de este análisis comparativo, no se observó hubo ninguna diferencia en el perfil bacteriano aislado en cada uno de los grupos, como se muestra con detalle en la Tabla 29.

La prevalencia de cultivos estériles fue similar en ambos grupos.

Tabla 29. Prevalencia bacteriana. Tratamiento con / sin BAK
N= 557 con BAK / 70 sin BAK

	557 con BAK		70 sin BAK		
		%		%	p
Bacterias típicas de la piel					
Corynebacterium xerosis	123	22,0	16	22,9	0,996
Propionibacterium sp	152	27,3	27	38,6	0,067
Otros bacilos Gram positivos	42	7,5	9	12,9	0,193
Staphylococcus aureus	46	8,3	8	11,4	0,506
Staphylococci coagulasa negativos	436	78,3	59	84,3	0,314
Bacterias del tracto respiratorio					
Diplococci Gram negativos	15	2,7	1	1,4	0,818
Haemophilus spp	17	3,0	1	1,4	0,699
Streptococcus pneumoniae	19	3,4	1	1,4	0,597
Otros Streptococci	62	11,1	7	10,0	0,934
Bacterias de otros orígenes					
Enterococcus spp	5	0,9	0	0,0	0,934
Enterobacterias	8	1,4	1	1,4	0,598
Bacilos Gram (-) no fermentadores	6	1,1	1	1,4	0,734
Muestras estériles	85	15,3	10	14,3	0,970

DISCUSIÓN

Todos los autores coinciden en señalar la dificultad de realizar un estudio que valore los factores de riesgo predisponente para una EP. Aunque su potencial gravedad pueda justificarlo, su baja incidencia y las múltiples variables relacionadas con su aparición exigen la inclusión de cientos de miles de casos. Sin embargo, como señala EC Alfonso, sus efectos anatómicos y funcionales devastadores justifican un esfuerzo por detectar y tratar a la población de riesgo (Alfonso EC, 1995).

Esta situación es aún más complicada al afrontar la cirugía del glaucoma, que presenta un riesgo incrementado de infección postoperatoria (Katz LJ, 1985) (Wolner B, 1991) (Aaberg TM, 1998) (Wallin O, 2013). Se añaden, además, dos factores agravantes: por un lado, la infección postoperatoria precoz supone tan sólo una pequeña parte de las EP (Katz LJ, 1985) (Wolner B, 1991) (Lehman OJ, 2000) (Poulsen EJ, 2000) y por otro, la tasa de EP tras cirugía de glaucoma está, probablemente, infravalorada. Las cifras referidas en la literatura que oscilan entre el 1,1 y el 2,2%, como las descritas en el CIGTS (Zahid S, 2012) o en el *Collaborative Bleb-Related Infection Incidence and Treatment Study* (Yamamoto T, 2014) incluyen tanto trabeculectomías funcionantes como fallidas. En este último trabajo, al seleccionar un grupo

constituido únicamente por ampollas funcionantes, el riesgo se incrementó hasta un $3,9\pm 1,0\%$ tras cinco años de seguimiento.

Dada la dificultad de análisis de los factores de riesgo para presentar una EP, el análisis y conocimiento de la flora bacteriana puede resultar de gran ayuda. Las bacterias responsables de la EP puede ser tener un origen muy variado: ambiente, material, fluidos de irrigación o equipo humano, entre otros (Ciulla TA, 2002).

Sin embargo, tras el reconocido trabajo de Speaker, se acepta que la flora conjuntival supone el origen principal de contaminación (Speaker MG, 1991). En este sentido, se ha reconocido que una alta densidad de la población bacteriana, un carácter polimicrobiano y un alto poder patógeno son indicadores de mayor riesgo (The Endophthalmitis Vitrectomy Study, 1996) (Cornut PL, 2012).

Las unidades hospitalarias que incluyen el cultivo del exudado conjuntival en el estudio pre-operatorio disponen del conocimiento del espectro bacteriano de la flora, al estudiar grandes tamaños muestrales (Rubio, 2004) (Fernández-Rubio E, 2004) (Fernández-Rubio ME, 2013).

La población bacteriana debe ser subdividida en gérmenes presentes de forma esporádica, por un lado, y una población microbiana habitual que coloniza la superficie ocular por otro (Graham JE, 2007) (Dong Q, 2011). Un factor que incrementa el interés por estudiar la flora bacteriana conjuntival es la tendencia de ciertos gérmenes a persistir en la superficie ocular de determinados individuos. Este hecho, demostrado por Fernández-Rubio para *Staphylococcus aureus* mediante un doble cultivo del exudado conjuntival, sugiere la presencia

de factores particulares que favorezcan la presencia del germen en ese individuo en particular (Fernández-Rubio E, 2004).

Sin embargo, la información de esos cultivos debe ser considerada como aplicable en el entorno (geográfico, climático, socio-económico) del estudio. La flora bacteriana conjuntival presenta variaciones en relación con los factores señalados. Por lo tanto, los resultados del presente trabajo deben ser considerados como aplicables al entorno de la ciudad de Madrid. Nuestro grupo de trabajo, en publicaciones previas, estudió la variabilidad en la flora en el mismo entorno, según estacionalidad y temperatura (Rubio, 2004). La mayor frecuencia global de flora conjuntival se identificó durante los meses de abril, mayo y junio y se individualizó para ciertos gérmenes: SCN (abril, mayo y junio), *Corynebacterium*, *Staphylococcus aureus* y otros Gram-positivos (mayo), *Streptococcus pneumoniae* (marzo, noviembre y diciembre), *Haemophilus* (enero y abril) y cocos Gram-negativos (abril, mayo y septiembre). Ésta demostrada variabilidad no debe suponer un sesgo para el presente estudio pues los cultivos fueron realizados a lo largo de todo el año durante un periodo de 8 años (julio de 2005-julio de 2013). También es por este motivo por lo que el reclutamiento prospectivo de casos en tratamiento libre de conservantes se realizó a lo largo de un año natural (julio 2013-julio 2014).

En la Figura 40 se reflejan, de modo gráfico, las temperaturas medias de Madrid a lo largo de los años en que se realizó el estudio microbiológico (Instituto Nacional de Estadística, 2015).

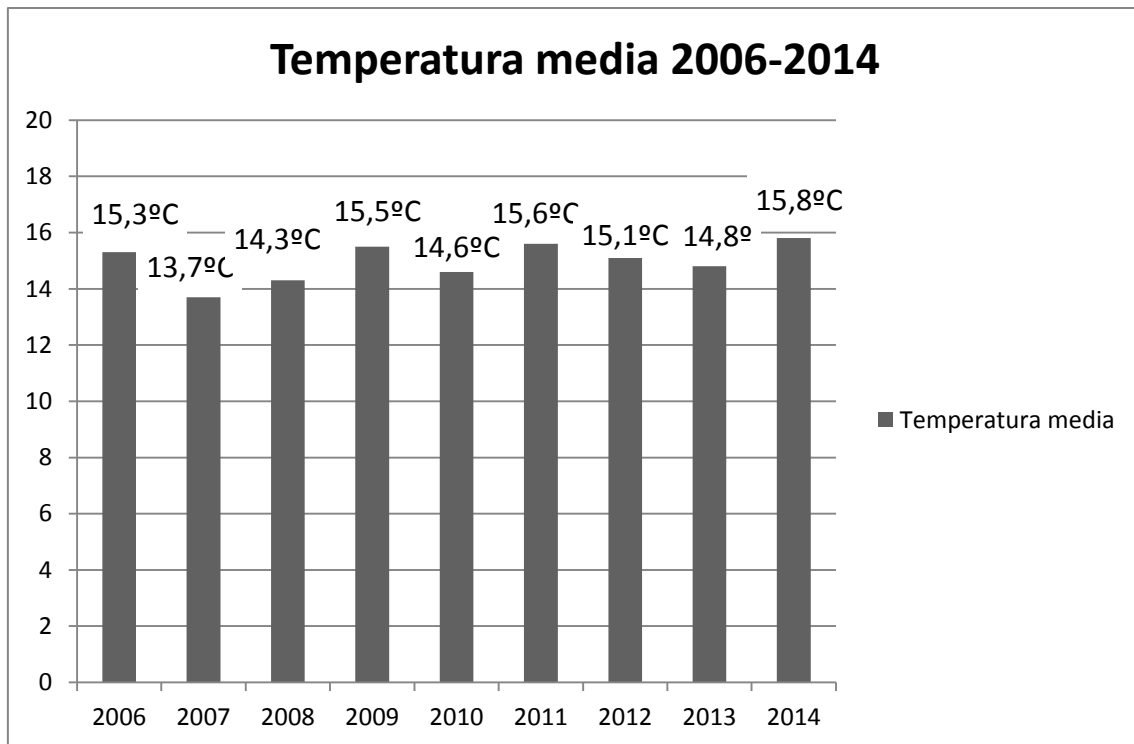


Figura 40. Temperatura media de Madrid (2006-20014)

Con objeto de estructurar la discusión seguiremos el mismo esquema aplicado para la presentación de los resultados.

-ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LOS GRUPOS:

El grupo control y los grupos de estudios presentaban características comparables en lo referente a las variables género y lateralidad.

Cabe destacar, como positiva para el análisis, la proporción similar de sexos en todos los grupos de estudio, pues existe controversia en la literatura publicada sobre el papel del género en la flora bacteriana conjuntival. Varias series han

encontrado un incremento en la flora patógena conjuntival en varones (Fernández-Rubio E, 2010) (Rubio, 2006) (Fernández-Rubio ME, 2013). Los resultados de estos trabajos muestran una mayor prevalencia de 6 grupos de bacterias conjuntivales en varones: SCN, *Corynebacterium xerosis*, bacilos Gram-negativos, *Propionibacterium* spp, *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae*. Sin embargo, estos mismos varones presentan también una mayor proporción de procesos sistémicos concomitantes: hábito fumador, tratamiento con alfa-antagonistas, insuficiencia renal, cardiopatía isquémica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hepatopatía y diabetes. En el presente estudio, la paridad de sexos entre grupos evita esta dificultad.

En lo referente a la edad, los pacientes en tratamiento por glaucoma, tanto no operados (GE 1) como operados previamente (GE 2) tenían una edad media significativamente más baja ($70,34 \pm 10,86$ y $65,93 \pm 12,78$ respectivamente) que los del grupo control sin glaucoma ($73,65 \pm 9,23$). En general, existe consenso sobre el papel de la edad en las características de la flora bacteriana conjuntival. Aunque Fahmy no encontró esta correlación positiva (Fahmy JA, 1975), los principales trabajos al respecto demuestran una relación directa entre la edad avanzada y la mayor prevalencia de flora bacteriana conjuntival (Rubio, 2006) (Miño-De-Kaspar H, 2009). Asimismo, otro factor relacionado, como la prevalencia de la enfermedad de superficie ocular se incrementa con la edad (Erb C, 2008). Por estos motivos, y ante esa diferencia significativa, se realizó un análisis de regresión logística multivariante para independizar los resultados de la variable edad.

No hubo diferencias en los valores de edad media observados en los dos grupos de estudio de glaucoma (operados y no operados).

-CARACTERÍSTICAS RELACIONADAS CON EL GLAUCOMA

Se debe tener en cuenta que este estudio no reúne condiciones que permitan extraer conclusiones sobre la prevalencia del glaucoma, sus subtipos o el tratamiento empleado para su control. Puesto que los casos fueron seleccionados ante una indicación quirúrgica con varias opciones válidas (cirugía de cristalino, cirugía antiglaucomatosa o procedimientos combinados), quedarían incluidas situaciones diferentes e incluso contrapuestas: tanto glaucomas bien controlados pendientes de cirugía de cristalino, como casos con respuesta insuficiente al tratamiento hipotensor que requieren cirugía filtrante. No sería aceptable, por lo tanto, realizar análisis desde ese punto de vista.

Tanto en el GE 1 como en el GE 2, la distribución de los tipos de glaucoma adopta un perfil similar. Existe una clara preponderancia, en ambos grupos, del glaucoma crónico simple (62,4% y 62,9%), seguido del pseudoexfoliativo (19,7% y 17,4%) el glaucoma por cierre angular crónico (7,0% y 6,8%) y el pigmentario (2,3% y 2,3%). En este aspecto, debemos insistir en que las características de este trabajo no permiten extraer conclusiones sobre la prevalencia del glaucoma o sus subtipos. Con respecto a la distribución de tipos de glaucoma, resulta esperable que aparezcan infra-representadas aquellas formas de glaucoma que pueden requerir un tratamiento quirúrgico urgente (post-traumáticos, post-quirúrgicos, facomórficos o facoanafilácticos entre otros). En algunos de estos casos, dada la necesidad de intervención prioritaria, no se realizaron cultivos preoperatorios del exudado conjuntival.

-CARACTERÍSTICAS RELACIONADAS CON EL TRATAMIENTO HIPOTENSOR

En ambos grupos de estudio (GE1 y GE2), las características de número de gotas aplicadas, número de envases empleados y número de principios activos utilizados fueron similares.

Este dato puede resultar sorprendente, al presentar el grupo de pacientes operados de glaucoma un tratamiento similar al de no operados, y se podría deducir un evidente fracaso de los procedimientos quirúrgicos.

Como se ha indicado, el criterio de selección supone un sesgo también para esta valoración. Se incluyeron los casos operados que debían ser nuevamente intervenidos, bien de catarata, situación en la que podrían incluirse pacientes bien controlados, o bien de cirugía antiglaucomatosa, únicamente aplicable a casos fracasados, lógicamente.

Aquellos casos coetáneos de los incluidos, que fueron intervenidos de glaucoma, bien controlados y que no requirieron más intervenciones (ni facoemulsificación posterior), no entraron a formar parte del estudio.

+NÚMERO DE INSTILACIONES APLICADAS, ENVASES NECESARIOS Y PRINCIPIOS ACTIVOS INCLUIDOS

Las características del tratamiento médico fueron extraídas de la revisión directa de cada una de las historias clínicas. Los datos proceden de la pauta que se indicó, en cada caso, al paciente. Pero es bien conocido que el cumplimiento terapéutico óptimo alcanza porcentajes limitados en una enfermedad crónica y habitualmente asintomática como el glaucoma. (Patel SC, 1995) Por ello, debemos señalar que todas las variables analizadas del tratamiento están registradas sobre la hipótesis de un cumplimiento y persistencia adecuados por parte del paciente, según las indicaciones recibidas.

En ambos grupos de estudio la media de instilaciones fue de $2,77 \pm 1,20$ y $2,69 \pm 1,21$ por ojo y día, siendo la pauta más frecuentemente utilizada la de tres gotas al día. Este régimen fue el aplicado en el 47,8% de los casos del GE 1 y en el 46,2% de los del GE 2.

El número de envases más habitual fue de 2 por ojo. Este hecho ocurrió en el 56,7% de los casos del GE 1 y en el 53,7% de los del GE 2. En ambos casos, también las medias fueron similares: $1,79 \pm 0,62$ en el GE 1 y $1,75 \pm 0,63$ en el GE 2

La media de principios activos que constituían el tratamiento era, en el GE 1, de $2,42 \pm 0,86$ y la pauta más habitual la de 3 principios (en el 43,8% de los casos). En el GE 2 los resultados fueron similares, con una media de $2,38 \pm 0,96$ y una pauta de tres principios en el 41,6%).

Todos estos datos, sin diferencias entre los grupos de estudio, indican que la pauta de tratamiento más habitual era la representada por dos colirios, tres principios activos y tres instilaciones al día.

+GRUPOS FARMACOLÓGICOS Y TIPO DE PRESENTACIONES

Al analizar las presentaciones farmacológicas, no se observaron diferencias entre los dos grupos de estudio. En las presentaciones en monoterapia, tanto en el GE 1 como en el GE 2, los derivados de las prostaglandinas fueron los principios activos más utilizados (60,8% y 63,6%). Entre las combinaciones fijas, fue la asociación de BB con IAC (31,1% y 35,6%) la más utilizada. Estos resultados son congruentes con la práctica clínica habitual en nuestro medio.

El estudio de los grupos terapéuticos mostró también unos resultados acordes al manejo farmacológico habitual en el glaucoma en nuestro entorno. Tampoco hubo diferencias significativas entre el GE1 y el GE 2. Fueron los DP (utilizadas en el 80,5% y el 83,3% respectivamente) y los BB (aplicados en el 75,7% y el 76,5% de los casos) los fármacos más utilizados.

+TIEMPO DE MANTENIMIENTO DEL TRATAMIENTO

En este aspecto sí se observaron diferencias entre los dos grupos de estudio. Los pacientes del GE 2, afectados de glaucoma que requirió en algún momento

previo una intervención quirúrgica, presentan un tiempo de tratamiento más prolongado (88 meses) que los incluidos en el GE 1, no operados (52,71 meses). Del mismo modo, la proporción de pacientes con más de 4 años de tratamiento hipotensor es superior (62,8%) en el grupo de intervenidos que en grupo de no operados (39,2%). Estos resultados son congruentes con el hecho de que los glaucomas de más larga evolución y tratamiento más prolongado son más susceptibles de precisar tratamiento quirúrgico en algún momento de su desarrollo.

-PREVALENCIA DE ENFERMEDADES SISTÉMICAS CONCOMITANTES

En este trabajo planteamos el análisis de las comorbilidades por su relación con las características de la flora bacteriana. Por este motivo, se registraron y analizaron aquellas condiciones sistémicas que hubieran demostrado, en estudios previos, relación con una mayor presencia de bacterias conjuntivales.

La posible asociación del glaucoma con procesos sistémicos se mantiene en continua controversia (Pache M, 2007). Este vínculo aparece en los trabajos de Covert en 2005 y Lin en 2010, mientras que se descarta en el de Hewitt, también en 2010 (Covert D, 2005) (Lin HC, 2010) (Hewitt AW, 2010).

La coexistencia de ciertas enfermedades generales se ha demostrado relacionada con una mayor presencia de gérmenes conjuntivales (Miller B, 1977) (Schmitz S, 1999) (Martins EN, 2004) (Fernández-Rubio E, 2004) (Miño-De-Kaspar H, 2009) (Bilen H, 2007). En este sentido, se han publicado

resultados de series que muestran relación positiva con diabetes (Martins EN, 2004) (Bilen H, 2007) (Fernández-Rubio E, 2010), insuficiencia renal (Fernández-Rubio E, 2013) o procesos respiratorios crónicos (Martínez-García, 2008). En lo referente al tipo de bacterias, en caso de diabetes aparecieron con más frecuencia *Staphylococcus aureus*, *Enterococci*, *Streptococci* (excepto *S. pneumoniae*) y *Klebsiella sp* (Fernández-Rubio, 2010). Cuando coexistía una insuficiencia renal, se observó una mayor prevalencia de *Staphylococcus aureus* y otros *Staphylococcus* (Fernández-Rubio E, 2010).

En el presente estudio, frente al grupo control de pacientes sin glaucoma, en el grupo formado por 573 pacientes en tratamiento por glaucoma, el IMC fue menor ($p=0,036$). Entre los procesos sistémicos registrados, fue menor la prevalencia de insuficiencia cardíaca ($p=0,002$), cardiopatía isquémica ($p<0,001$), insuficiencia renal ($p=0,003$) e insuficiencia pulmonar ($p=0,022$). Por el contrario, fue mayor la prevalencia de diabetes mellitus ($p=0,055$).

En el referido trabajo de Lin, realizado en Taiwan sobre 31 enfermedades estudiadas, 28 de ellas aparecieron en el grupo de glaucoma con una frecuencia significativamente superior destacando por su significación: hipertensión arterial, hiperlipidemia, lupus eritematoso sistémico, diabetes, hipotiroidismo, trastornos hidroelectrolíticos, depresión y psicosis (Lin HC, 2010).

Como se ha señalado, la edad media del grupo con glaucoma fue 3 años menor que la del grupo control. Si bien esta diferencia resultó estadísticamente significativa, plantea la duda de si, desde un punto de vista clínico, puede

tener entidad suficiente para justificar por sí misma esta menor prevalencia de patología sistémica concomitante.

-ESTUDIO DE LA FLORA BACTERIANA

Entre los posibles factores modificadores de la flora bacteriana conjuntival y más concretamente, entre los factores de tipo local, se contempla el uso diario de medicación tópica ocular (Miño-De-Kaspar H, 2009). Este hecho, desde la perspectiva de la flora conjuntival, podría ser contemplado desde un doble punto de vista. Por un lado, como factor favorecedor de contaminación bacteriana debido el contacto repetido de la superficie ocular con dedos o envases así como por la posible inoculación de gérmenes de origen periocular. Especialmente, teniendo en cuenta las reconocidas dificultades de los pacientes de edad avanzada para realizar adecuadamente la instilación de gotas y la demostrada falta habitual de higiene a la hora de manipular o aplicar los colirios. Pero, por el lado contrario, la repetida instilación de un tratamiento tópico ocular podría suponer un efecto antibacteriano en relación con el lavado-dilución que supone la aplicación del líquido así como el posible efecto antibacteriano debido a los principios activos y –fundamentalmente- a los conservantes que incorporan las presentaciones farmacéuticas utilizadas habitualmente. Conocer el efecto del tratamiento tópico hipotensor sobre la flora bacteriana conjuntival ha sido el objetivo principal de este estudio.

En la literatura revisada, no existen trabajos que demuestren una diferencia significativa en la tasa de cultivos bacterianos positivos entre pacientes con

glaucoma y controles. Aunque algunos estudios han demostrado cierta variación en el perfil de gérmenes que constituyen la biota conjuntival del ojo con glaucoma, son series basadas en un limitado número de casos, que hacen recomendable, como señala Malkoc-Sen, el diseño de estudios sobre series más amplias que permitan analizar las diferencias entre grupos control y grupos tratados por glaucoma (Malkoc-Sen E, 2009).

En el referido estudio de Miño de Kaspar, se identificó un grupo de pacientes que presentaban lo que la autora define como “riesgo local”, entendido como un todo, y que incluía alguna de las siguientes circunstancias: uso diario de medicación tópica ocular, empleo de lentes de contacto, blefaritis crónica o blefaro-conjuntivitis, alteraciones de la estática palpebral y conjuntivitis crónica o inflamación conjuntival. Este grupo mostró un riesgo incrementado de contaminación bacteriana conjuntival (23,5% frente al 5% del grupo control) (Miño-De-Kaspar H, 2009)

-FLORA BACTERIANA EN EL GRUPO CONTROL

Los 12.930 casos incluidos en el grupo control presentaron una frecuencia de cultivos estériles del 5,9%. Los estudios publicados en la literatura muestran una gran variabilidad en este aspecto, si bien refieren habitualmente cifras más altas (entre un 9% y un 47%) (Chang HL, 1957). Este dato es también ligeramente inferior a los resultados hallados por nuestro propio grupo en trabajos previos (2011-2013), en los que la prevalencia de cultivos estériles fue de un 8,8% (Fernández-Rubio ME, 2013).

El espectro bacteriano hallado en las muestras no estériles señala una preponderancia de las bacterias típicas de la piel. Las tres especies más prevalentes (SCN, *Corynebacterium* y *Propionibacterium*) pertenecen a este grupo. En segundo lugar se sitúan las bacterias típicas del tracto respiratorio, representadas principalmente por los *Streptococci no pneumoniae* y finalmente, por las bacterias de otros orígenes, con una representación mucho menor. Estos resultados son similares a los publicados por Fernández-Rubio, en los que el 88,7% de los gérmenes aislados pertenecían a la flora típica de la piel y mucosas, el 8,8% eran bacterias típicas del aparato respiratorio y el 2,5% de otros orígenes, principalmente el trato digestivo (Fernández-Rubio ME, 2013).

-FLORA BACTERIANA EN LOS GRUPOS DE ESTUDIO TRATADOS POR GLAUCOMA

Numerosos trabajos publicados señalan que el germen más frecuentemente aislado en la conjuntiva, tanto en ojos sanos como en ojos con glaucoma es SCN (Malkoc-Sen E, 2009) (Cason L, 1954) (Allansmith MR, 1969) (Fahmy JA, 1975) (Singer TR, 1988) (Kato T, 1998) (Ta CN, 2003) (Miño-De-Kaspar H, 2003) (De-Kaspar HM, 2004). El segundo lugar en frecuencia lo ocupa, en ojos sanos, *Corynebacterium* species, cuya presencia se reduce en casos de glaucoma, dada su labilidad y su susceptibilidad al contacto con fármacos hipotensores o conservantes. Su puesto lo ocupa, en casos de glaucoma, *Staphylococcus aureus* en algunas series (Malkoc-Sen E, 2009) y *Propionibacterium acnes*, en otras (De-Kaspar HM, 2004).

Frente a estos datos previos, los resultados del presente estudio muestran el siguiente perfil de población bacteriana conjuntival en los pacientes tratados por glaucoma:

El grupo de 441 pacientes en tratamiento hipotensor y no operados de glaucoma presenta una serie de diferencias destacables frente al grupo control. En primer lugar, la prevalencia de cultivos estériles, significativamente superior (14,7% Vs 5,9% $p < 0,001$). Este incremento debe ser interpretado como un efecto antibacteriano relacionado con el tratamiento tópico hipotensor mantenido. En el mismo sentido, se modifica el perfil de las especies bacterianas aisladas, disminuyendo de modo significativo la prevalencia de *Corynebacterium xerosis*, SCN, el grupo de otros bacilos Gram positivos, *Streptococcus no pneumoniae* y Enterobacterias. Ante la observación de que la edad media del grupo (70,34 años) era significativamente inferior a la del grupo control (73,65 años) se realizó un análisis de regresión logística multivariante para conocer los resultados con independencia de la variable edad, que se aplicó a las especies más prevalentes de bacterias. Ajustando la Odd ratio de cada grupo bacteriano por edad y sexo, se confirmaron los resultados del estudio inicial, excepto para los grupos menos numerosos (Otros BGP y Enterobacterias) que perdieron la significación estadística.

Igualmente, el grupo de 132 pacientes en tratamiento tópico antiglaucomatoso y previamente intervenidos demuestra un incremento de la prevalencia de

cultivos estériles frente al grupo control (13,1% Vs 59% $p<0,001$) confirmando el efecto reductor de la presencia bacteriana en relación con el tratamiento tópico hipotensor. También en este caso se redujeron las poblaciones de *Corynebacterium xerosis* y SCN. Del mismo modo, en este caso también se realizó un análisis multivariante, para las bacterias más prevalentes, que confirmó los resultados con independencia de la variable edad, menor en este grupo (65,93 años) que en el grupo control (73,65 años).

Estos resultados contradicen los publicados en otros trabajos previos como el publicado por Miño de Kaspar y colaboradores, quienes, comparando los cultivos positivos detectados en pacientes con y sin glaucoma, no encuentran diferencias significativas entre ambos (77% en ojos con glaucoma y 88% en un grupo control con cataratas) (De-Kaspar HM, 2004). En el mismo sentido, Malkoc-Sen publica un trabajo en 2009, en el que, aunque con diferencias no significativas, la prevalencia de cultivos positivos es superior en pacientes con glaucoma que en los controles (54,3% de cultivos estériles en glaucomas y 62,7% en el grupo control) (Malkoc-Sen E, 2009). En relación con estos resultados, cabría señalar dos hechos: en primer lugar, que la muestra analizada en estos trabajos puede resultar escasa para un estudio bacteriológico con múltiples factores involucrados (se incluyeron 81 pacientes y 67 controles) y en segundo lugar, que tampoco apreciaron variaciones en el porcentaje de cultivos positivos en relación con otros factores (edad, sexo, asma o diabetes), que sí aparecen significativamente relacionados en otros trabajos. Los propios autores concluyen que se precisan estudios sobre series

más amplias para valorar las posibles diferencias en la flora bacteriana conjuntival entre ojos sanos y ojos con glaucoma.

En los resultados de nuestro estudio, cabe destacar que la reducción de la flora en los pacientes tratados por glaucoma, no afecta a *Streptococcus pneumoniae* en el grupo con antecedente de cirugía filtrante. Aunque el número de pacientes con cirugía previa de glaucoma es bajo, hacemos mención a este hecho pues son varios los estudios que señalan el significativo incremento de estas bacterias como responsables de EP post trabeculectomía en comparación con su menor responsabilidad en EP tras cirugía de catarata. Esto ha sido demostrado en los trabajos de Mandelbraun, Wallin, Kuriyan y, especialmente, en The Endophthalmitis Vitrectomy Study donde, en las formas tardías, los Streptococci fueron los gérmenes más frecuentemente aislados (Mandelbaum S, 1985) (Wallin O, 2013) (Kuriyan AE, 2014) (The Endophthalmitis Vitrectomy Study, 1996).

Al comparar los dos grupos de estudio entre sí (operados y no operados de glaucoma), no se observaron diferencias ni en la prevalencia de cultivos estériles ni en el perfil de gérmenes aislados. Puesto que ambos grupos estaban en tratamiento hipotensor con características similares, el antecedente quirúrgico (con presencia de ampolla de filtración conjuntival) no se pudo relacionar de forma significativa con ninguna alteración en la flora bacteriana conjuntival.

-RESULTADOS SEGÚN VARIABLES DE TRATAMIENTO

Una vez valorado que el tratamiento tópico hipotensor crónico modificaba el perfil habitual de la flora bacteriana conjuntival el siguiente paso que se planteó fue analizar, de modo independiente, las diferentes variables de la pauta de tratamiento: tiempo de permanencia con la terapia, grupos farmacológicos pautados, cantidad estimada de BAK, número de gotas, de envases o de principios activos aplicados.

La justificación para estos análisis pormenorizados viene dada por la relación entre la alteración de la superficie ocular y la intensidad de los tratamientos tópicos mantenidos y por el riesgo de contaminación inherente a la manipulación de los envases y los tejidos perioculares.

Numerosos trabajos han relacionado la alteración de la superficie ocular (OSD), frecuente en el glaucoma, con el tipo, cantidad y duración del tratamiento tópico ocular (Pisella PJ, 2002) (Jaenen N, 2007) (Leung EW, 2008) (Fetchner RD, 2010). En el trabajo de Schmiert, la prevalencia de OSD en glaucoma triplicó en prevalencia a la hallada en la población normal (16,6% vs 5,6%) (Schmiert JK, 2009).

El estudio epidemiológico con mayor número de pacientes con glaucoma (n=20.506) demostró que la incidencia de OSD aumenta con la edad y se produce con más frecuencia cuando se emplean 3 o más fármacos hipotensores (Erb C, 2008).

Diferentes trabajos han demostrado que, independientemente de su efecto sobre el componente acuoso de lágrima, el BAK reduce el número de células caliciformes, lo que da lugar a una disminución de la capa de mucina (Baudouin C, 1998). Como consecuencia, empeora la adherencia entre la lágrima y la superficie corneal, acelerándose el tiempo de ruptura lagrimal (Herrerías JM, 1992) (Kahook MY, 2008). Desde el punto de vista microbiológico, esta capa de mucina limita la capacidad de ciertos gérmenes de adherirse al epitelio corneal, ejerciendo un efecto antibacteriano. Por lo tanto, su reducción podría suponer un factor favorecedor para la contaminación bacteriana (Baudouin C, 2010).

Por otro lado, los trabajos que han analizado la maniobra de instilación de colirios destacan frecuentes deficiencias en el procedimiento llevado a cabo por los pacientes. Desde una evidente falta de conciencia en la higiene aconsejable para la manipulación de los colirios, hasta las propias limitaciones físicas frecuentes dada la avanzada edad media de los pacientes. Cifras como el 16% de pacientes que se lavaron las manos antes de la instilación o el 52% que fue capaz de instilarse una única gota, confirman esta valoración (Colomé J, 2014).

+VARIABLE: NÚMERO DE INSTILACIONES POR DÍA

Como señala el estudio OHTS, incluso en la categoría de hipertensión ocular sin glaucoma, es muy frecuente que el paciente se trate con múltiples fármacos (en el 40% de los casos según ese estudio). La alteración de la superficie ocular, el riesgo de efectos adversos y el de interacciones van a incrementarse

en relación directa al número de gotas instiladas (Kass MA, 2002) (Rossi GC, 2009).

El objeto de este análisis era conocer si la instilación más frecuente de gotas suponía una mayor alteración de la flora bacteriana conjuntival. Se podría predecir que este hecho ocurriera por dos factores: por un lado, un mayor efecto de dilución y lavado mecánico; por otro, la aplicación, sobre la superficie ocular de una mayor cantidad de BAK. Inicialmente, se estableció el punto de corte entre dos y tres instilaciones/día: pacientes que se instilaban dos o menos gotas al día frente a aquellos que lo hacían tres o más veces. No se observaron diferencias entre los dos grupos en la prevalencia de cultivos estériles. El perfil de la flora bacteriana mostró una reducción significativa de *Corynebacterium xerosis* y una tendencia a la reducción (no significativa) de SCN al incrementar el número de instilaciones. Sin embargo, en la regresión logística multivariante del número de pacientes portadores de los grupos bacterianos, no se mostraron esas diferencias en el efecto del número de instilaciones/día.

Se completó este estudio comparando el mismo grupo que se instilaba 1 o 2 gotas al día frente a un grupo con máximo número de instilaciones (entre 4 y 7). Tampoco hubo cambio en la prevalencia de cultivos estériles en relación con el incremento del número de gotas. Se observó una reducción en la prevalencia de SCN ($p < 0,013$).

Al observar estos resultados, se definió un nuevo punto de corte independizando aquellos casos que se instilaban el mínimo número de instilaciones posible (una gota al día) frente a los que se aplicaban un número alto (tres o más al día) no considerando los tratamientos intermedios (dos gotas

al día). En este caso los resultados entre ambos grupos fueron similares, no observándose diferencias ni en la prevalencia de cultivos estériles ni en el perfil de la flora.

La interpretación de estos datos permite una triple interpretación: o bien la mayor manipulación que conlleva la instilación múltiple no supone mayor riesgo de contaminación; o bien la mayor cantidad de principio activo/BAK no se relaciona con un mayor efecto inhibidor sobre la flora; o bien ambos hechos se compensan entre sí impidiendo su expresión.

+VARIABLE: NÚMERO DE ENVASES (COLIRIOS) NECESARIOS

El objetivo de este apartado era analizar si el número de envases precisos para aplicar el tratamiento antiglaucomatoso ejercía algún tipo de efecto sobre las características de la flora bacteriana. Esto podría relacionarse con la manipulación o posibilidad incrementada de contaminación al emplear mayor número de envases así como por el incremento de la cantidad de conservante en contacto con la superficie ocular. En relación con este concepto, un amplio estudio realizado por Erb relacionó directamente el número de medicamentos empleados con la aparición de OSD (Erb C, 2008).

Los dos grupos definidos, uno con 139 sujetos que utilizaban un único envase y otro con 302 que precisaban dos o más envases para hacerlo, mostraron una similar prevalencia de cultivos estériles. Se observó una modificación en el perfil bacteriano, pues en aquellos pacientes que requerían más de un colirio,

se redujo la prevalencia de *Corynebacterium xerosis* ($p=0,027$) y la de SCN ($p=0,059$). Sin embargo, en la regresión logística multivariante del número de pacientes portadores de los grupos bacterianos, no se mostraron esas diferencias por efecto del incremento del número de envases usados.

Por lo tanto, salvo lo reseñado, el incremento en el número de colirios no supuso cambios destacables en las características de la flora bacteriana conjuntival.

La valoración de estos resultados sería similar a la expuesta en el apartado del número de instilaciones.

+VARIABLE: NÚMERO DE PRINCIPIOS ACTIVOS

Los efectos negativos de determinados principios activos hipotensores sobre el complejo superficie ocular-película lagrimal son bien conocidos. En este apartado del estudio, nos propusimos valorar el efecto sobre la flora conjuntival del número de principios activos que constituían el tratamiento. En los dos grupos establecidos, uno con 214 casos tratados con 1 o 2 principios y otro con 227 que requerían 3 o más fármacos, la prevalencia de cultivos estériles fue similar. La única diferencia observada en el perfil bacteriano fue la reducción del número de aislamientos de *Corynebacterium xerosis* ($p=0,030$). Sin embargo, en la regresión logística multivariante del número de pacientes portadores de los grupos bacterianos, se confirma el efecto sobre el

Corynebacterium pero se observa el efecto contrario sobre el Staphylococcus aureus.

Esta contraposición de efectos, de difícil explicación, hace suponer que hay diferentes acciones que coexisten, actúan en distinto sentido y se enmascaran. Esto podría impedir la demostración estadística de la causalidad de la diferencia de la prevalencia bacteriana encontrada entre el grupo de 12930 cataratas y el grupo de 441 glaucomas.

+ VARIABLE: TIEMPO TOTAL DE MANTENIMIENTO DEL TRATAMIENTO TÓPICO

Distintos autores remarcan que el efecto de la instilación crónica de tratamientos tópicos puede no quedar adecuadamente reflejado en ensayos clínicos, debido a su seguimiento muy limitado (Hamacher T, 2008) (Baudouin C, 2010). Uno de los factores reconocido de OSD en relación con los tratamiento crónicos es la duración del mismo (Erb C, 2008) (Baudouin C, 2010) (Fetchner RD, 2010). Para su estudio, se definieron inicialmente dos puntos de corte: 12 y 18 meses de tratamiento mantenido. A pesar del efecto reconocido de la persistencia del tratamiento o del también referido efecto acumulativo del BAK, en este análisis no se encontraron diferencias ni en la prevalencia de cultivos estériles ni en el perfil de la flora Bacteriana conjuntival, en ninguno de los planteamientos. El efecto del tratamiento se mostró, de este modo, independiente de la duración del mismo.

Ante la hipótesis de que aquellos casos sometidos a tratamiento tópico durante un breve periodo de tiempo no hubieran desarrollado aún una alteración de la superficie ocular y de la flora bacteriana conjuntival y con objeto de separar ese posible efecto estructural del efecto directo debido al conservante, se planteó la identificación de un grupo sometido a un limitado periodo de tratamiento. Se identificaron 51 casos sometidos al tratamiento tópico durante un periodo inferior a tres meses y se compararon sus resultados con los del resto (periodo de tratamiento superior a tres meses), si bien la escasa población del grupo seleccionado limitaba la potencia del análisis. Únicamente se observó un descenso en la prevalencia de *Corynebacterium xerosis* ($p=0,058$) en el grupo tratado durante el periodo más prolongado, sin otros cambios en el perfil de la flora. El porcentaje de muestras estériles no mostró diferencias entre ambos grupos.

+ VARIABLE: CANTIDAD ESTIMADA DE BAK APLICADA

No podemos conocer con exactitud la cantidad de BAK a la que se expone la superficie ocular con cada tratamiento tópico. Aun conociendo la concentración de BAK en el colirio, existen un gran número de factores a considerar: la variabilidad del volumen de la gota y del volumen que es capaz de contener el saco conjuntival, el tiempo de contacto o el lagrimeo reflejo, entre otros. Como se ha detallado en el capítulo de Material y métodos, definimos una fórmula para poder estimar esa cantidad de BAK aplicada.

Una vez calculada la cantidad estimada de BAK por día aplicada a cada paciente, dividimos el grupo de estudio según esta variable, de acuerdo a dos puntos de corte que establecieron tres categorías: pacientes expuestos a cantidad menor ($<0,002\text{mg}$), media ($0,002-0,003\text{mg}$) o mayor ($>0,003\text{mg}$) de BAK por día.

Comparando los resultados obtenidos entre los grupos extremos, con mínima ($<0,002\text{mg}$) y máxima ($>0,003\text{mg}$) cantidad de BAK aplicada, los resultados muestran una prevalencia de cultivos estériles similares en ambos grupos. Se observó una reducción en la prevalencia de *Corynebacterium xerosis* ($p<0,002$) en el grupo expuesto a mayor cantidad de BAK. En la regresión logística multivariante, se confirmó esta relación entre el incremento de la cantidad de BAK y la reducción en la prevalencia de *Corynebacterium xerosis*, y así como con un incremento en el aislamiento de *Staphylococcus aureus*.

Estos resultados son exactamente iguales a los obtenidos para la variable de número de principios activos.

Teniendo en cuenta que los tratamientos más frecuentes en este estudio son aquellos hipotensores acompañados de más cantidad de BAK (derivados de las prostaglandinas), parece plausible la explicación de que el efecto inhibitor de los colirios hipotensores sobre la flora bacteriana sea, al menos en parte, debido al BAK.

-RESULTADOS SEGÚN SUBTIPOS DE GLAUCOMA

Entre los factores estudiados y relacionados con la alteración de la superficie ocular, se encuentra ciertos tipos de glaucoma que por sus características precisan tratamientos más intensos, como el glaucoma pseudoexfoliativo (Erb C, 2008).

Dos de los tipos de glaucoma, el glaucoma crónico simple (GCS) y el glaucoma pseudoexfoliativo (GPE) mostraron, en el presente estudio, una prevalencia suficiente para permitir individualizar su relación con una variación en la flora bacteriana habitual.

El grupo formado por glaucomas crónicos simples, con 275 casos (62,4%) representó el principal tipo de glaucoma. Las características de su flora conjuntival fueron similares a las del resto de casos, con otro tipo de glaucoma diferente a GCS.

Se procedió de igual manera con el grupo de pseudoexfoliativos. Dada su especificidad y de acuerdo a lo descrito por Erb, el objetivo era identificar un perfil bacteriano particular en ojos en tratamiento hipotensor por glaucoma pseudoexfoliativo. Tras definir un grupo integrado por 87 GPE se compararon los resultados con los obtenidos en el grupo de 354 casos restantes (no pseudoexfoliativos). Tras el análisis comparativo, ni el porcentaje de cultivos estériles ni la prevalencia de las distintas especies bacterianas mostró diferencias significativas entre ambos grupos.

Estos resultados, al individualizar estas modalidades de glaucoma, permiten establecer que el tipo de glaucoma (pseudoexfoliativo o crónico simple) no se relaciona con ninguna modificación en las características de la flora bacteriana conjuntival de los pacientes bajo tratamiento tópico hipotensor ocular.

-ESTUDIO DE CASOS CON DOBLE CULTIVO: PRE Y POST CIRUGÍA FILTRANTE

Ya hemos señalado, en la comparación de los resultados microbiológicos entre el grupo de pacientes tratados no operados y el de tratados previamente operados, que no se observaron diferencias ni en la prevalencia de cultivos estériles ni en el perfil de gérmenes aislados. Estos resultados orientaban hacia la falta de influencia de la presencia de una conjuntiva operada y una ampolla de filtración (funcionante o no) sobre la flora bacteriana conjuntival, en ojos tratados con hipotensores tópicos.

Es bien conocido que ciertos factores relacionados con la ampolla filtrante pueden suponer un mayor riesgo de complicaciones infecciosas relacionadas con la ampolla: localización inferior y nasal, paredes delgadas, aplicación de mitomicina C, y antecedente de fistulización (Razeghinejad MR, 2012) (Soltau JB, 2000). Por otro lado, se han demostrado cambios citológicos significativos en la superficie conjuntival de las ampollas: ausencia de células caliciformes y dehiscencia de las células epiteliales con aumento de los espacios intercelulares (Muniesa MJ, 2014). Como destacan Gipson o Amar en sus trabajos, como consecuencia de la cirugía del glaucoma, se produce una

alteración morfológica e histológica conjuntival que compromete el efecto protector de la capa de mucina y puede favorecer la presencia de gérmenes en la superficie ocular (Gipson IK, 2004) (Ammar N, 2008).

Durante la recopilación de datos procedentes de las historias clínicas se planteó recoger los datos de las características de la ampolla en caso de pacientes intervenidos de cirugía filtrante. Sin embargo, la falta de protocolización en las descripciones realizadas hizo imposible la recopilación de datos fiables a este respecto. Por este motivo, ni el concepto de funcionalidad/no funcionalidad ni las características de grosor, vascularización, superficie o altura de las ampollas, que hubieran resultado de interés, pudieron ser incluidas en este estudio.

Con objeto de profundizar sobre la influencia de una conjuntiva operada y una ampolla de filtración presente sobre la flora bacteriana, se realizó un análisis específico sobre este aspecto: una búsqueda y selección de pacientes que estuvieran incluidos tanto en el grupo de estudio de casos no intervenidos como, en fecha posterior y siempre superior a 6 meses para evitar interferencias por posibles tratamiento antibióticos peri-operatorios, en el grupo de estudio de pacientes con intervención filtrante previa. De este modo, se pudo constituir un grupo integrado por 119 sujetos con esta doble característica. En 116 de ellos dispusimos de los resultados del cultivo del exudado conjuntival tanto antes como después de cirugía filtrante. El análisis comparativo muestra una tendencia al incremento de la presencia de flora bacteriana en el grupo post-operatorio. En el segundo cultivo (ya con ampolla filtrante) se observó un descenso en la prevalencia de cultivos estériles desde un 18,5% hasta 10,1% ($p=0,068$). Individualizando los cambios, se observó una

tendencia al aumento en la presencia de *Corynebacterium xerosis*, SCN, *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus no pneumoniae*. Por el contrario, se observó una tendencia a reducirse la prevalencia del grupo de otros bacilos Gram positivos y *Streptococcus pneumoniae*. Es preciso reseñar que ninguna de estas variaciones alcanzó significación estadística.

Como conclusión del doble estudio realizado para comparar el efecto sobre la flora bacteriana del tratamiento hipotensor en ojos operados y no operados de glaucoma, podemos deducir que la presencia de una conjuntiva intervenida y una ampolla de filtración subconjuntival, no modifican ese efecto. Cabe reseñar una tendencia en ojos operados a un incremento de cultivos positivos, específicamente en relación con *Corynebacterium xerosis*, SCN, *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus no pneumoniae*.

-ANÁLISIS DEL GRUPO EN TRATAMIENTO LIBRE DE CONSERVANTES

En los últimos años, se ha estudiado en profundidad el efecto de los conservantes y, fundamentalmente, del más empleado de ellos, el BAK, sobre el complejo película lagrimal-superficie ocular. Ante los resultados del presente estudio que demuestran la influencia del tratamiento crónico sobre la flora conjuntival, la primera posibilidad a valorar es el efecto directo del BAK sobre la población bacteriana.

Las consecuencias del BAK sobre la lágrima y la superficie ocular se han evidenciado en múltiples trabajos (Liang, 2008) (Labbé, 2010) (Baudouin C, 2010) y, en el mismo sentido, se han analizado las ventajas de los tratamientos

libres de conservantes. También en el contexto del glaucoma, el efecto sobre la superficie ocular de la medicación antiglaucomatosa sin conservantes se ha estudiado en diversos trabajos, que han analizado también las ventajas derivadas de su suspensión (Carenini BB, 2002) (Pisella PJ, 2002) (Ishibash T, 2003) (Baudouin C, 2010).

Sin embargo, sigue existiendo un vacío de conocimiento sobre el efecto directo de los conservantes en la flora bacteriana conjuntival. Tampoco la repercusión de su suspensión ha sido aclarada y la relación entre el tratamiento antiglaucomatoso libre de conservantes y la flora bacteriana conjuntival continúa siendo objeto de debate (Malkoc-Sen E, 2009).

En nuestro estudio, una vez tuvimos disponibilidad de un número suficiente de hipotensores tópicos sin conservantes (BB y DP), planteamos la sustitución del tratamiento habitual por otro sin conservantes en todos aquellos pacientes cuya pauta terapéutica fuera susceptible de sustitución por éstos fármacos (BB en monoterapia, DP en monoterapia o la asociación de ambos). Este procedimiento se realizó a lo largo de un año natural (septiembre 2013-septiembre 2014) para evitar el sesgo de la variabilidad estacional de la flora bacteriana que ha sido ya mencionada.

Los resultados observados al comparar este grupo tras la suspensión de conservantes frente a los pacientes bajo tratamiento con BAK no mostraron ninguna diferencia. Ni el porcentaje de cultivos estériles ni el perfil de la flora bacteriana conjuntival mostró diferencias entre ambos grupos.

En relación con estos resultados hay que señalar que el grupo estudiado no debería ser considerado como “tratados sin conservantes” sino, más adecuadamente, como tratados con conservantes y tras la suspensión de los

mismos. Esta diferencia de matiz puede ser importante. El tiempo transcurrido entre la interrupción del BAK y la toma de la muestra para cultivo fue ciertamente breve, con un rango entre 4 y 65 días y una media de 16,12 días (DE 8,08). Probablemente, el método correcto para analizar el efecto de la medicación sin conservantes sea iniciar dicho tratamiento en ojos nunca sometidos a tratamiento tópico hipotensor y estudiar posteriormente la flora bacteriana. Nuestro estudio no permite esta valoración al tratarse de ojos sometidos a tratamiento con conservantes durante un largo periodo (con una media de 52 meses en un grupo y 88 en el otro). Por este motivo, nuestros resultados deben ser interpretados en el contexto de la suspensión por tiempo limitado del BAK.

Podemos concluir, en este sentido, que el presente estudio demuestra, al menos a corto plazo, una persistencia del efecto inhibitorio sobre la flora bacteriana conjuntival debido al tratamiento con conservantes, tras la suspensión del BAK.

Para sintetizar esta discusión, presentamos las aportaciones más reseñables y las limitaciones del presente trabajo, así como las nuevas vías de estudio que ofrecen los resultados obtenidos.

-APORTACIONES DEL TRABAJO:

-El presente estudio aporta nuevos datos en relación con el efecto del tratamiento tópico hipotensor ocular sobre la flora bacteriana conjuntival. Hasta donde conocemos, no se han publicado trabajos que demuestren de forma definitiva esta relación.

-En este estudio se ha demostrado una relación significativa entre el tratamiento tópico hipotensor y la flora bacteriana conjuntival. Se observa una disminución de la prevalencia de bacterias conjuntivales en pacientes diagnosticados de glaucoma en tratamiento tópico hipotensor, con un incremento significativo de la prevalencia de cultivos estériles, respecto de una amplia población de pacientes no tratados.

-El efecto observado en esos ojos sometidos a tratamiento tópico hipotensor ocular se manifiesta como una reducción de la flora bacteriana conjuntival, con un incremento significativo de la prevalencia de cultivos estériles.

-La repercusión más significativa se observa sobre el grupo de bacterias típicas de la piel, que es también el grupo más prevalente en los cultivos conjuntivales,

destacando, entre ellas, la reducción observada en *Corynebacterium xerosis* y SCN.

-Entre las especies estudiadas, el germen más sensible a este efecto es *Corynebacterium xerosis*, a pesar de no ser el más prevalente. Esta bacteria muestra una mayor vulnerabilidad que el resto ante la presencia del tratamiento tópico.

-Entre los casos sometidos a tratamiento tópico, el incremento en el número de instilaciones o de envases empleados no se relaciona con un incremento del efecto observado. La prevalencia de cultivos estériles es similar ante tratamientos de baja o alta intensidad. Sólo se observan diferencias en el porcentaje de aislamiento de *Corynebacterium*.

-El análisis realizado para comprobar el efecto del tratamiento sobre la flora bacteriana tras periodos breves de tratamiento confirman una rápida instauración de dicho efecto.

-El mantenimiento del tratamiento en el tiempo tampoco se relaciona con un mayor efecto del mismo sobre la flora bacteriana conjuntival.

-Dadas las observaciones previas, el efecto del tratamiento tópico hipotensor sobre la flora bacteriana parece comportarse según una ley del todo o nada.

-En los casos estudiados antes y después de cirugía filtrante, la existencia de una conjuntiva intervenida y una ampolla filtrante no se relaciona con ninguna diferencia significativa en la flora bacteriana, en ojos sometidos a tratamiento tópico hipotensor.

-El efecto inhibitorio del tratamiento tópico sobre la flora bacteriana persiste, al menos a corto plazo, tras la suspensión del BAK del tratamiento aplicado.

LIMITACIONES DEL TRABAJO:

El diseño del estudio, los criterios de inclusión y las peculiaridades de la población analizada plantean una serie de limitaciones que consideramos necesario asumir:

-El reclutamiento de casos procede de una indicación quirúrgica programada. Esta selección de la muestra impide que los datos analizados en relación con el tipo de glaucoma o las características de la población incluída puedan ser extrapolados a la población general con glaucoma. Tampoco se pueden establecer conclusiones sobre eficacia o resultados de los procedimientos quirúrgicos previos cuando los hubo.

-La flora bacteriana conjuntival presenta una variabilidad geográfica y estacional. Los resultados del presente trabajo deben ser interpretados dentro del contexto de la ciudad de Madrid, y de acuerdo con las particularidades socio-económicas de la población atendida.

-A pesar de poder demostrar el efecto del tratamiento hipotensor sobre la flora bacteriana, no se ha podido definir con seguridad cuál es el mecanismo reponsable final de este efecto..

-Las variables del tratamiento tópico (número de instilaciones, envases, principios activos o duración) se han recogido de la información de la historia clínica de cada paciente, asumiendo, por tanto, un cumplimiento correcto del tratamiento prescrito. La falta de persistencia en el tratamiento o la aplicación incorrecta del mismo por parte de los pacientes puede alterar la fidelidad de estos datos.

-Todos los pacientes tratados por glaucoma habían utilizado colirios con conservantes. Por lo tanto, no tenemos datos del efecto de los principios activos por sí mismos, en ojos sin contacto previo con conservantes.

-No disponemos de ningún método certero para el cálculo de la cantidad exacta de BAK que entra en contacto con la superficie ocular. Por este motivo, hemos definido un procedimiento de cálculo cuyas limitaciones o posibles errores deben ser asumidas.

-Al analizar el efecto de la presencia de una ampolla de filtración postquirúrgica sobre la flora bacteriana, no hemos dispuesto de datos descriptivos de dicha ampolla (altura, extensión, grosor, vascularización o funcionalidad). Nuestro estudio se ha limitado a la existencia o no de antecedente de cirugía filtrante.

-NUEVAS VÍAS DE ESTUDIO

-Dentro del concepto de prevención de la endoftalmitis postoperatoria, resultaría de gran interés establecer las características de la flora según diferentes perfiles de riesgo. Esto permitiría adecuar la profilaxis a ese perfil

conocido. De este modo, se podrían evitar pautas innecesarias en casos de bajo riesgo y establecer pautas más agresivas ante factores de riesgo evidente.

-Este hecho adquiere una importancia especial en los ojos con glaucoma. Mientras que el riesgo de endoftalmitis tras cirugía de catarata se limita al postoperatorio precoz, tras cirugía filtrante perdura indefinidamente. Estudiar y definir la flora bacteriana en las distintas situaciones de los ojos con glaucoma permitiría una actitud más eficaz frente al riesgo de endoftalmitis.

-Para conocer el efecto de la presencia de una ampolla de filtración por sí misma sobre la flora bacteriana sería necesario realizar estudios de la misma en ojos intervenidos de glaucoma y no sometidos a tratamiento tópico añadido.

-Son necesarios estudios que valoren las características de la flora conjuntival en ojos sometidos de inicio a tratamiento hipotensor libre de conservantes sin contacto previo con los mismos.

-Resultaría de gran interés discernir qué proporción del efecto sobre la flora conjuntival es responsabilidad directa del conservante. La importancia de este hecho radica en que debemos conocer de qué modo la tendencia actual a evitar los tratamientos con conservantes puede afectar a la flora bacteriana del ojo con glaucoma y de qué manera este cambio puede modificar el riesgo de endoftalmitis.

CONCLUSIONES

1. El tratamiento tópico hipotensor ocular modifica las características de la flora bacteriana conjuntival.
2. El porcentaje de cultivos conjuntivales estériles se incrementa en ojos sometidos a tratamiento tópico hipotensor.
3. Los gérmes más afectados por la coexistencia del tratamiento tópico hipotensor son *Corynebacterium xerosis* y *Staphylococcus coagulasa* negativo.
4. En ojos bajo tratamiento tópico hipotensor, la existencia de un procedimiento filtrante previo no modifica, a corto plazo, la flora bacteriana conjuntival, frente a ojos sin antecedente de cirugía antiglaucomatosa.
5. La duración del tratamiento tópico hipotensor no modifica el efecto del mismo sobre la flora bacteriana conjuntival.
6. En los ojos sometidos a tratamiento tópico hipotensor, ni el número de colirios necesarios, ni el número de instilaciones diarias aplicadas, modifican el efecto de dicho tratamiento sobre la flora bacteriana conjuntival.

BIBLIOGRAFÍA

Aaberg TM, Flynn HW, Schiffman J, Newton J. «Nosocomial acute-onset postoperative endophthalmitis survey» *Ophthalmology*, 105 (1998): 1004-10.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Real Farmacopea Española. III ed. 2007. (último acceso: 12 de Noviembre de 2014).

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. AEMPS. Centro de Información on line de Medicamentos de la AEMPS (CIMA). 2015. (último acceso: 31/03/2015).

Alabiad CR, Miller D, Schiffman JC, Davis JL. «Antimicrobial resistance profiles of ocular and nasal flora in patients undergoing intravitreal injections» *Am J Ophthalmol*, 152 (2011): 999-1004.

Alfonso EC. «Controversies in endophthalmitis prevention. The risk of emerging resistance to vancomycin» *Arch Ophthalmol*, 113 (1995): 1369-70.

Allansmith MR, Ostler HB, Butterworth C. «Concomitance of bacteria on various areas of the eye» *Arch Ophthalmol*, 82 (1969): 37-42.

Allen HF, Mangiaracine AB. «Bacterial endophthalmitis after cataract extraction: II. Incidence of 36,000 consecutive operations with special reference to preoperative topical antibiotics» *Arch Ophthalmol*, 919 (1974): 3-7.

Al-Mezaine HS, Kangave D, Al-Assiri A, Al-Rajhi AA. «Acute-onset nosocomial endophthalmitis after cataract surgery» *J Cataract Refract Surg* 35 (2009): 643-9.

Alvarez-de-Toledo JA, Benítez-del-Castillo JM, Duch S, García-Feijoo J, Merayo J Muñoz-Negrete FJ. «Coexistencia de glaucoma y ojo seco.» En *El mantenimiento de la superficie ocular y su tratamiento*, editado por Duch S, García-Feijoo J, Merayo, J Muñoz-Negrete, FJ Alvarez-de-Toledo, JA Benítez-del-Castillo JM, 15-16. Madrid: Farmalia Comunicación SL, 2011.

American Society of Cataract and Refractive Surgery and the American Society of Ophthalmic Registered Nurses. «Recommended practices for cleaning and sterilizing intraocular surgical instruments» *J Cataract Refract Surg* 33 (2007): 1095-100.

Ammar DA, Noecker RJ, Kahook MY. «Effects of benzalkonium chloride-preserved, polyquad-preserved and SofZia-preserved topical glaucoma medications on human ocular epithelial cells» *Adv Ther*, 27 (2010): 837-45.

Ammar N, Labbé A, Hamard P, Dupas B, Baudouin C. «Filtering blebs and aqueous pathway. An immunocytological and in vivo confocal microscopy study» *Ophthalmology* 115 (2008): 1154-61.

Antón-López A, Pastor-Jimeno JC. «Volumen de las gotas en el tratamiento del glaucoma» *Arch Soc Esp Oftalmol* 63 (1992): 189-92.

Arciola CR, Caramazza R, Pizzoferrato A. «In vitro adhesion of *Staphylococcus epidermidis* on heparin-surface-modified intraocular lenses» *J Cataract Refract Surg*, 20 (1994): 158-161.

Arias-Puente A, García-Sáenz MC, Bañuelos-Bañuelos J. «Endoftalmitis agudas postquirúrgicas» En *Profilaxis y tratamiento de la infección quirúrgica en oftalmología*, editado por Arias-Puente A, 61-70. Madrid: Sociedad Española de Oftalmología, 2006.

Arias-Puente A, García-Sáenz MC, Gili-Manzanaro P, Bañuelos-Bañuelos J. «Infección quirúrgica ocular. Concepto y clasificación» En *Profilaxis y tratamiento de la infección quirúrgica en oftalmología*, editado por Arias-Puente A, 15-19. Madrid: Sociedad Española de Oftalmología, 2006.

Ariyasi RG, Nakamura T, Trousdale MD. «Intraoperative bacterial contamination of the aqueous humor» *Ophthalmic Surg*, 24 (1993): 639-49.

Arsan Ak, Adisen A, Duman S. «Acute endophthalmitis outbreak after cataract surgery» *J Cataract Refract Surg*, 22 (1996): 1116-20.

Ascencio MA, Huertas M, Carranza R, Tenías JM, Celis J, González-del-Valle F. «Microbiological study of infectious endophthalmitis with positive culture within a 13-year period» *Rev Esp Quimioter* 27, 1 (2014): 22-7.

Bannerman TI, Rhoden DL, McAllister SK. «The source of coagulase-negative staphylococci in the Endophthalmitis Vitrectomy Study» *Arch Ophthalmol*, 115 (1997): 357-61.

Barry P. «Adoption of intracameral antibiotic prophylaxis of endophthalmitis following cataract surgery. Update on the ESCRS Endophthalmitis Study» *J Cataract Refract Surg* 40 (2014): 138-42.

Barry P, Cordovés L, Gardner S. «ESCRS Guidelines for Prevention and Treatment of Endophthalmitis Following Cataract Surgery: Data, Dilemmas and Conclusions» <http://www.es CRS.org/downloads/endophthalmitis-guidelines.pdf>. 2013.

Barry P, Seal DV, Gettinby G, Lees F, Peterson M, Revie CW, ESCRS Endophthalmitis Study Group. «ESCRS study of prophylaxis of postoperative endophthalmitis after cataract surgery. Preliminary report of principal results from a European multicenter study» *J Cataract Refract Surg* 32, Mar (2006): 407-10.

Baudouin C. «A new approach for better comprehension of diseases at the ocular surface» J Fr Ophtalmol, 30 (2007): 239-46.

Baudouin C. «The pathology of dry eye» Surv Ophthalmol, 45S (2001): 211-20.

Baudouin C, De-Lunardo C. «Short-term comparative study of topical 2% carteolol with and without benzalkonium chloride in healthy volunteers» Br J Ophthalmol, 82 (1998): 39-42.

Baudouin C, Pisella PJ, Fillacier K, Goldschild M, Becquet F, De Saint Jean M, et al. «Ocular surface inflammatory changes induced by topical antiglaucoma drugs: human and animal studies» Ophthalmology, 106 (1999): 556-63.

Baudouin C, Liang H, Pauly A, Brignole-Baudouin F, Labbé A. «Preservatives in eyedrops: the good, the bad and the ugly» Prog Ret Eye Res, 29 (2010): 312-334.

Beckers HJ, Schouten JS, Webers CA, Van der Valk R, Hendrikse F. «Side effects of commonly used glaucoma medications: Comparison of tolerability, chance of discontinuation and patient satisfaction» Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 246 (2008): 1845-90.

Behndig A, Montan P, Stenevi U, Kugelberg M, Lundstrom M. «One million cataract surgeries: Swedish national cataract Register 1992-2009» J Cataract Refract Surg, 37 (2011): 1539-45.

Bell CM, Hatch Wv, Fisher HD, Cernat G, Paterson JD, Gruneir A, et al. «Association between tamsulosin and serious ophthalmic adverse events in older men following cataract surgery» JAMA, n° 301 (2009): 1991-6.

Benz Ms, Scott IU, Flynn HW, Unonius N, Miller D. «Endophthalmitis isolates and antibiotic sensitivities : a 6-year review of culture-proven cases» Am J Ophthalmol, 137 (2004): 38-42.

Bilen H, Ates O, Astam N, Uslu H, Akcay G, Baykal O. «Conjunctival flora in patients with type 1 or type 2 diabetes mellitus» Adv Ther, 24 (2007): 1028-35.

Bohigian GM. «A study of the incidence of culture-positive endophthalmitis after cataract surgery in an ambulatory care center» Ophthalmic Surg Lasers, 30 (1999): 295-8.

Bolton L, Fattu AJ. «Topical agents and wound healing» Clin Dermatol, 12 (1994): 95-120.

Borchman D, Foulks GN, Yappert MC, Milliner SE. «Changes in human meibomium lipid composition with age using nuclear magnetic resonance spectroscopy» Invest Ophthalmol Vis Sci, 53 (2012): 475-82.

Bravsar AR, Stockdale CR, Ferris FL, Bricker AJ, Bressler NM, et al. «Update on risk of endophthalmitis after intravitreal drug injections and potential impact of elimination of topical antibiotics» *Arch Ophthalmol* 130, 6 (2012): 809-10.

Breuer K, Haussler S, Kapp A, Werfel T. «Staphylococcus aureus: colonizing features and influence of an antibacterial treatment in adults with atopic dermatitis» *Br J Dermatol* 147, 1 (2002): 55-61.

Brignole-Baudouin F, Riancho L, Liang H, Baudouin C. «Comparative in vitro toxicology study of travoprost polyquad-preserved, travoprost BAK-preserved, and latanoprost BAK-preserved ophthalmic solutions on human conjunctival epithelial cells» *Curr Eye Res*, 36 (2011): 979-88.

Broadway DC, Grielson I, O'Brien C, Hitchings RA,. «Adverse effects of topical antiglaucoma medication. I. The conjunctival cell profile» *Arch Ophthalmol*, 112 (1994): 1437-1445.

Brod RD, Flynn HW. «Endophthalmitis: current approaches to diagnosis and therapy» *Curr Opin Infect Dis*, 44 (1993): 628-637.

Callegan MC, Engelbert M, Parke DW, Jett BD, Gilmore MS. «Bacterial endophthalmitis: Epidemiology, therapeutics, and bacterium-host interactions» *Clin Microbiol Rev*, n° 15 (2002): 111-24.

Callegan MC, Gilmore MS, Gregory M, Ramadan RT, Wiskur BJ, Moyer AL. «Bacterial endophthalmitis: Therapeutic challenges and host pathogen interactions» *Prog Ret Eye Res*, 26 (2007): 189-203.

Campagna P, Macri A, Rolando M, Calabria G. «Chronic topical eye preservative-free beta-blocker therapy effect on the ocular surface in glaucomatous patients» *Acta Ophthalmol Scand*, Suppl (1997): 224-53.

Cao H, Zhang L, Li L, Lo S. «Risk Factors for Acute Endophthalmitis Following Cataract Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis» 8 (2013): 1-18.

Carenini BB, Boldrini E, Brogliatti B. «Real advantages of preservative-free preparations in special containers for long-term glaucoma therapy» *Acta Ophthalmol Scand*, Supp 236 (2002): 51-57.

Cason L, Winckler CH. «Bacteriology of the eye: i. Normal flora» *Arch Ophthalmol*, 51 (1954): 196-8.

Cedrone C, Ricc F, Regine F, Cerulli A, Palma S, Culasso F. «Nationwide incidence of endophthalmitis among the general population and the subjects at risk of endophthalmitis in Italy» *Ophthalmic Epidemiol*, 15 (2008): 366-371.

Chang CM, Lu FH, Guo HR, Ko WC. «Klebsiella pneumoniae fascial space infections of the head and neck in Taiwan: emphasis on diabetic patients and repetitive infections» J Infect 128 (2005): 30-40.

Chang DF, Braga-Mele R, Mamalis N, Masket S, Miller KM, Nichamin LD. «ASCRS Cataract Clinical Committee. ASCRS White Paper: clinical review of intraoperative floppy-iris syndrome» J Cataract Refract Surg, 34 (2008): 2153-62.

Chang DF, Campbell JR. «Intraoperative floppy iris syndrome associated with tamsulosin» J Cataract Refract Surg, 31 (2005): 664-73.

Chang HL. «Bacterial flora of the normal conjunctiva» Clin Med J, 75 (1957): 233-235.

Chen KJ, Lai CC, Sun MH, Chen TL, Yang KJ, Kuo YH, et al. «Postcataract endophthalmitis caused by Enterococcus faecalis» Ocul Immunol Inflamm, n° 17 (2009): 364-9.

Chia EM, Mitchell P, Rochtchina E, Lee AJ, Maroun R, Wang JJ. «Prevalence and associations of dry eye syndrome in an older population: the Blue Mountains Eye Study» Clin Experiment Ophthalmol, 246 (2003): 229-32.

Chiquet C, Cornut PL, Benito Y, Thuret G, Maurin M, Lafontaine PO, et al. «Eubacterial PCR for bacterial detection and identification in 100 acute postcataract surgery endophthalmitis» Invest Ophthalmol Vis Sci, 49 (2008): 1971-8.

Ciulla TA, Starr MB, Masket S. «Bacterial endophthalmitis prophylaxis for cataract surgery: An evidence-based update» Ophthalmology, 109 (2002): 13-24.

Clark A, Morlet N, Ng JQ, Semmens JB. «Whole population trends in complication of cataract surgery over 22 years in Western Australia» Ophthalmology, 118 (2011): 1055-61.

Cohen SM, Flynn HW Jr, Murray TG, Smiddy WE. «Endophthalmitis after pars plana vitrectomy. The Postvitrectomy Endophthalmitis Study Group» Ophthalmology 102 (1995): 705-12.

Colleaux KM, Hamilton WK,. «Effect of prophylactic antibiotics and incision type on the incidence of endophthalmitis after cataract surgery» Can J Ophthalmol, 35 (2000): 373-8.

Colomé J, Martínez I, Martorell MC, Romero P. «Evaluación objetiva de la aplicación de colirios en personas mayores de 65 años» Arch Soc Esp Oftalmol 89, 5 (2014): 177-81.

Combey de Lambert A, Campolmi N, Cornut PL, Aptel F, Creuzot-Garcher C, Chiquet C. «Baseline factors predictive of visual prognosis in acute postoperative bacterial endophthalmitis in patients undergoing cataract surgery» JAMA on line (2013): E1-E8.

Cornut PL, Thuret G, Creuzot-Garcher C, Maurin M, Pechinot A, Bron A, et al. «Relationship between baseline clinical data and microbiologic spectrum in 100 patients with acute postcataract endophthalmitis» Retina, 32 (2012): 549-57.

Costagliola C, Di Prete A, Incorvaia C, Fusco R, Parmeggiani F, Di Giovanni A. «Ocular surface changes induced by topical application of latanoprost and timolol: a short-term study in glaucomatous patients with and without allergic conjunctivitis» Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 239 (2001): 809-14.

Covert D, Robin AL, Novack GD. «Systemic medications and glaucoma patients» Ophthalmology 112, 10 (2005): 1849-50.

Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, Ebenhardt MS, Flegal KM, Engelgau MM, et al. «Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in the US population. National Health And Nutrition Examination Survey 1999-2002» Diabetes Care 29 (2006): 1263-8.

Culver Dh, Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori FG, et al. «Surgical wound infection rates by wound class, operative procedure, and patient risk index. National Nosocomial Infections Surveillance System» Am J Med, 91 (1991): 152-7.

Cusumano A, Busin M, Spitznas M. «Bacterial growth is significantly enhanced on foldable intraocular lenses» Arch Ophthalmol, 112 (1994): 1015-6.

Dave SB, Toma HS, Kim SJ. «Changes in Ocular Flora in Eyes Exposed to Ophthalmic Antibiotics» Ophthalmology 120 (2013): 937–41.

Davis JL, Koidou-Tsiligianni A, Pflugfelder SC, Miller D, Flynn HW, Forster RK. «Coagulase-negative staphylococcal endophthalmitis» Ophthalmology 95 (1988): 1404-10.

De-Kaspar HM, Kreidl KO, Singh K, Ta N. «Comparison of preoperative conjunctival bacterial flora in patients undergoing glaucoma or cataract surgery» J Glaucoma, 13 (2004): 507-9.

Denis P, Demailly P, Saraux H. «Clinical evaluation of betaxolol in ophthalmic suspension with or without preservative agent in patients with glaucoma or ocular hypertension» J Fr Ophtalmol 82 (1993): 297-303.

Denoyer A, Ossant F, Arbeille B, Fetissof, Patat F, Pourcelot L, Pisella PJ. «Very high-frequency ultrasound corneal imaging as a new tool for early

diagnosis of ocular surface toxicity in rabbits treated with a preserved glaucoma drug» *Ophthalmic Res*, 40 (2008): 298-308.

Desai P, Minassian DC, Reidy A. «National cataract surgery survey 1977-8: a report of the results of the clinical outcomes» *Br J Ophthalmol*, 83 (1999): 1336-40.

Dickey J, Thompson K, Jay W. «Anterior chamber aspirate cultures after uncomplicated cataract surgery» *Am J Ophthalmol*, 112 (1991): 278-282.

Díez MR, De la Rosa G, Pascual R, Girón C, Arteta M. «Prophylaxis of postoperative endophthalmitis with intracameral cefuroxime: a five years experience» *Arch Soc Esp Oftalmol* 84 (2009): 85-9.

Dilly PN, Sellors OJ. «Bacterial adhesion to intraocular lenses» *J Cataract Refract Surg*, 15 (1989): 317-20.

Doft BH, Wisniewski SR, Kelsey SF, Fitzgerald SG, Endophthalmitis Vitrectomy Study Group. «Diabetes and postoperative endophthalmitis in the Endophthalmitis Vitrectomy Study» *Arch Ophthalmol* 119 (2001): 650-6.

Domínguez A. «Cirugía precoz y ambulatoria del desprendimiento de retina.» *Arch Soc Esp Oftalmol* 48, 1 (1985): 47-54.

Dong Q, Brulc JM, Iovieno A, Bates B, Garoutte A, Miller D, et al. «Diversity of bacteria at healthy human conjunctiva» *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 52 (2011): 5408-13.

Donnenfeld ED, Perry HD. «Cataract surgery: 5 ways to prevent endophthalmitis» *Rev Ophthalmol*, 1 (1996): 67-72.

Du D, Wagoner A, Barone SB, Zinderman CE, Kelman JA, MaCurdy TE. «Incidence of Endophthalmitis after Corneal Transplant or Cataract Surgery in a Medicare Population» *Ophthalmology* 121, 1 (2014): 290-8.

Dua HS, Gomes JAP, Jindal VK, Appa SN, Schwarting R, Eagle RC, et al. «Mucosa specific lymphocytes in human conjunctiva, corneoscleral limbus and lacrimal gland» *Curr Eye Res*, 13 (1994): 87-93.

Duke-Elder S. Diseases of the outer eye. Part I. Conjunctiva. Vol. VIII, de System of Ophthalmology, editado por Duke-Elder S, 141-52. St Louis: Mosby, 1965.

Durand ML. «Endophthalmitis.» *Clin Microbiol Infect* 19 (2013): 227-34.

Eckardt C. «Staphylococcus epidermidis endophthalmitis after pneumatic retinopexy» *Am J Ophthalmol*, 103 (1987): 720-721.

Ehrenkranz NJ, Alfonso BC, Eckert DG, Moskowitz LB. «Proteae species bacteriuria accompanying Proteae species groin skin carriage in geriatric outpatients» J Clin Microbiol, 27 (1989): 1988-91.

Eifrig CW, Scott IU, Flynn HW Jr, Smiddy WE, Newton J. «Endophthalmitis after pars plana vitrectomy: incidence, causative organisms, and visual acuity outcomes» Am J Ophthalmol 138 (2004): 799-802.

Ekdahl K, Ahlinder I, Hansson HB, Melander E, Mölsted S, Södeström M, et al. «Duration of nasopharyngeal carriage of penicillin-resistant Streptococcus Pneumoniae: experiences from the South-Swedish Pneumococcal Intervention Project» Clin Infect Dis, 25 (1997): 1113-7.

Erb C, Gast U, Schremmer D. «German register for glaucoma patients with dry eye. I. Basic outcome with respect to dry eye» Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 246 (2008): 1593-1601.

ESCRS Endophthalmitis Study Group. «Prophylaxis of postoperative endophthalmitis following cataract surgery: Results of the ESCRS multicenter study and identification of risk factors» J Cataract Refract Surg, 33 (2007): 978-88.

Fahmy JA, Moller S, Bentzon MW,. «Bacterial flora in relation to cataract extraction» Acta Ophthalmol, 53 (1975): 458-75.

Fernández-Rubio E. «Conjunctival bacteria of patients undergoing cataract surgery: changes in the last 50 years» Arch Soc Esp Oftalmol 79,1 (2004):13-9.

Fernández-Rubio E. «Geographic location and endophthalmitis.» Ophthalmology, 18 (2012): 2655-6.

Fernández-Rubio E, Cuesta-Rodríguez MT, Urcelay-Segura JL, Cortés-Valdés C. «Prospective study of risk factors for conjunctival bacterial contamination in patients undergoing intraocular surgery» Eur J Ophthalmol, 128 (2010): 805-6.

Fernández-Rubio E, Cuesta-Rodríguez T. «Chronic carriers of pathogen conjunctival bacteria. Possible risks in cataract surgery» Arch Soc Esp Oftalmol 79, 10 (2004): 485-491.

Fernández-Rubio E, Cuesta-Rodríguez T, Cortés-Valdés C. «Preoperative eye-drop antibiotherapy in cataract surgery» Arch Soc Esp Oftalmol 79, 5 (2004): 213-9.

Fernández-Rubio E, Cuesta-Rodríguez T, Urcelay-Segura J, Cortés-Valdés C. «Pathogenic conjunctival bacteria associated with systemic co-morbidities of patients undergoing cataract surgery» Eye 27 (2013): 915-23.

Fernández-Rubio E, Urcelay JL, Cuesta-Rodríguez T. «The antibiotic resistance pattern of conjunctival bacteria: a key for designing a cataract surgery prophylaxis» *Eye*, nº 23 (2009): 1321-8.

Fernández-Rubio ME, Cuesta-Rodríguez MT, Urcelay-Segura JL, Cortés-Valdés C. «Beta-lactamic antibiotics allergy in cataract surgery. Prevalence and preoperative characteristics of allergic patients» *Arch Soc Esp Oftalmol* 89, 3 (2014): 92-8.

Fernández-Rubio ME, Cuesta-Rodríguez MT, Urcelay-Segura JL, Cortés-Valdés C. «Spectrum and susceptibility of preoperative conjunctival bacteria» *Arch Soc Esp Oftalmol* 88, 12 (2013): 458-65.

Fernández-Rubio, ME, Rebolledo-Lara L, Martínez-García M, Alarcón-Tomás M, Cortés-Valdés C. «The conjunctival bacteria pattern of diabetics undergoing cataract surgery» *Eye*, 24 (2010): 825-834.

Fernández-Vila PC. «¿Hay diferencias entre medicamentos genéricos e innovadores en la forma del envase, viscosidad, tensión superficial y volumen instilado en cada gota?» En ¿Son iguales los genéricos que los fármacos de marca?, de Fernández-Vila PC, 126-129. Barcelona: Editorial Glosa S.L., 2012.

Fetchner RD, Godfrey DG, Budenz D, Stewart JA, Stewart WC, Jasek MC. «Prevalence of ocular surface complaints in patients with glaucoma using topical intraocular pressure-lowering medications» *Cornea*, 29 (2010): 618-21.

Fijl BJ, Theelen T, Tilanus MA, Rentenaar R, Crama N. «Acute endophthalmitis after cataract surgery: 250 consecutive cases treated at a tertiary referral center in the Netherlands» *Am J Ophthalmol*, 149 (2010): 482-7.

Fliszig S, Efron N. «Microbial flora in eyes of current and former contact lens wearers» *J Clin Microbiol*, 112 (1992): 1156-61.

Flynn HW, Scott IU. «Legacy of the Endophthalmitis Vitrectomy Study» *Arch Ophthalmol* 126, 4 (2008): 559-61.

Flynn HW, Scott IU, Brod RD, Han DP. «Current management of endophthalmitis» *Int Ophthalmol Clin*, 44 (2004): 115-37.

Freeman EE, Roy-Gagnon MH, Fortin E, Gauthier D, Popescu M, Boisjoly H. «Rate of endophthalmitis after cataract surgery in Quebec, Canada» *Arch Ophthalmol*, 128 (2010): 230-4.

Freidling J, Acharya N, Litman TM, Cevallos V,Whitcher JP, Margolis TP. «Spectrum of eye disease caused by methicillin-resistant staphylococcus aureus» *Am J Ophthalmol*, 144 (2007): 341-6.

Frese T, Sandholzer H, Voigt S, Voigt R. «Epidemiology of diabetes mellitus in German general practitioners consultation. Results of the SESAM 2- STUDY» *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 116 (2008): 326-8.

Fresnadillo-Martínez MJ, García-Saenz MC, García-Rodríguez JA. «Etiopatogenia. Microorganismos causales. Cultivo» En *Profilaxis y tratamiento de la infección quirúrgica en oftalmología*, editado por Arias-Puente A, 24-46. Madrid: Sociedad Española de Oftalmología, 2006.

Friling E, Lundstrom M, Stenevi U, Montan P. «Six-year incidence of endophthalmitis after cataract surgery: Swedish national study» *J Cataract Refract Surg*, 39 (2013): 728-9.

Garcia-Arumi J, Fonollosa A, Sararols L, Fina F, Martinez- Castillo V, Boixadera A, et al. «Topical anesthesia: posible risk factor for endophthalmitis after cataract extraction» *J Cataract Refract Surgery* 33, n6 (2007): 989-92.

García-Sáenz MC, Arias-Puente A, Bañuelos-Bañuelos J, Fresnadillo-Martínez MJ. «Profilaxis de la infección quirúrgica» En *Profilaxis y tratamiento de la infección quirúrgica en oftalmología*, editado por Arias-Puente A, 99-119. Madrid: Sociedad Española de Oftalmología, 2006.

García-Sáenz MC, Arias-Puente A, Frenadillo-Martínez MJ, Matilla-Rodríguez A. «In vitro adhesion of staphylococcus epidermidis to intraocular lenses» *J Cataract Refract Surg*, 26 (2000): 1673-9.

García-Sáenz MC, Peral-Ortíz MJ, De-Castro-Liébaña M, Jiménez-Martínez E, García Sánchez JE, Fresnadillo-Sánchez MJ. «Flora conjuntival según edades» *Arch Soc Esp Oftalmol*, 74 (1999): 379-84.

Gentile RC, Shukla S, Shah M, Ritterband DC, Engelbert M, Davis A, Hu DN. «Microbiological Spectrum and Antibiotic Sensitivity in Endophthalmitis. A 25-year review» *Ophthalmology* 121 (2014): 1634-42.

German EJ, Hurst MA, Wood D. «Reliability of drop size from multi-dose eye drop bottles: is it cause for concern?» *Eye (Lond)* 13 (1999): 93-100.

Gil A, Gaztelurrutia L, Ruiz F, Durán JA. «Protocolo de urgencias en endoftalmitis. Resultados preliminares» *Arch Soc Esp Oftalmol* 68 (1995): 415-20.

Gipson IK. «Distribution of mucins at the ocular surface» *Exp Eye Res* 78 (2004): 379-88.

Goday A. «Epidemiology of diabetes and its non-coronary complications» *Rev Esp Cardiol* 55 (2002): 657-70.

Goday A, Serrano-Ríos M. «Epidemiology of diabetes mellitus in Spain. Critical review and new perspectives» *Med Clin (Barc)* 102 (1994): 306-15.

Good WV, Hing S, Irvine AR, Hoyt CS, Taylor DS. «Postoperative endophthalmitis in children following cataract surgery» *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 27 (1990): 283-5.

Gore DM, Angunawada RE, Little BC. «United Kingdom survey of antibiotic prophylaxis practice after publication of the ESCRS Endophthalmitis Study» *J Cataract Refract Surg* 35 (2009): 770-3.

Gower EW, Lindsley K, Nanji AA, Leyngold I, McDonnell PJ. Perioperative antibiotics for prevention of acute endophthalmitis after cataract surgery (Review). Vol. 7. The Cochrane Library, 2013.

Graham JE, Moore JE, Jiru X, et al. «Ocular pathogen or commensal: a PCR-based study of surface bacterial flora in normal and dry eyes» *Invest Ophthalmol Vis Sci* 48, 12 (2007): 5516-23.

Greenfield DS, Suner IJ, Miller MP. «Endophthalmitis after filtering surgery with mitomycin» *Arch Ophthalmol* 114 (1996): 943-9.

Grienfield DS, Liebmann JM, Jee J, et al. «Late-onset bleb leaks after glaucoma filtering surgery» *Arch Ophthalmol* 116 (1998): 443-7.

Groster RJ, Torczynski E, Brown SV. «Surgical repair and histopathologic features of a dissecting glaucoma filtration bleb» *Arch Ophthalmol* 117 (1999): 1566-7.

Hamacher T, Airaksinen J, Saarela V, Linamaa MJ, Rircher U, Ropo A. «Efficacy and safety levels of preserved and preservative-free tafluprost are equivalent in patients with glaucoma or ocular hypertension: results from a pharmaco-dynamics analysis» *Acta Ophthalmol Suppl (Oxf)* 242 (2008): 14-9.

Han DP, Wisniewski SR, Wilson LA, Barza M, Vine AK, Doft BH, et al. «Spectrum and susceptibilities of microbiologic isolated in the Endophthalmitis Vitrectomy Study» *Am J Ophthalmol*, 122 (1996): 1-17.

Han SH. «Review of hepatic abscess from *Klebsiella pneumoniae*. An association with diabetes mellitus and septic endophthalmitis» *West J Med* 162 (1995): 220-4.

Hanscom TA. «Postoperative endophthalmitis» *Clin Infect Dis*, 38 (2004): 542-6.

Hara T, Hoshi N, Hara T. «Changes in bacterial strains before and after cataract surgery.» *Ophthalmology*, 103 (1996): 1876-9.

Hatch WV, Cernat G, Wong D, Devenyi R, Bell CM. «Risk factor for acute endophthalmitis after cataract surgery: a population-based study» *Ophthalmology*, 116 (2009): 425-430.

Haut J, Liotet S, Quesnat S. «Rôle de l'antisepsie dans le traitement chimio-antibiotique profilactique de l'endophtalmie postopératoire» *J Fr Ophtalmol*, 16 (1993): 595-601.

Hayashi K, Tsuru T, Yoshida M, Hirata A. «Intraocular Pressure and Wound Status in Eyes Immediately After Scleral Tunnel Incision and Clear Corneal Incision Cataract Surgery» *Am J Ophthalmol* 159 (2014): 232-41.

Heier JS, Antoszyk AN, Pavan PR et al. «Ranibizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: a phase I/II multicenter, controlled, multidose study» *Ophthalmology* 113 (2006): 633-42.

Hellinger WC, Bacalis LP, Edelhauser HF, Mamalis N, Milstein B, Masket S, et al. «ASCRS Ad Hoc Task Force on Cleaning and Sterilization of Intraocular Instruments. Recommended practices for cleaning and sterilizing intraocular surgical instruments» *J Cataract Refract Surg*, 33 (2007): 1095-2001.

Herreras JM, Pastor JC, Calonge M, Asensio VM. «Ocular surface after long-term treatment with antiglaucomatous drugs» *Ophthalmology*, 99 (1992): 1082-8.

Herrero-Vanrell R. «Aspectos biofarmacéuticos y farmacocinéticos en oftalmología. Formas farmacéuticas oftálmicas. Nuevas formulaciones de administración ocular» En LXXXIII Ponencia Oficial de la Sociedad Española de Oftalmología 2007. *Farmacología Ocular*, de Arias A, Encinas JL, García-Feijoo J Cortés C, 25-45. Madrid: Industria Gráfica MAE, 2007.

Herrero-Vanrell R. «Preservatives in ophthalmic formulations: an overview» *Arch Soc Esp Oftalmol*, 82 (2007): 531-2.

Hewitt AW, Wu J, Green CM, Lai T, Kearns LS, Craig JE, Mackey DA. «Systemic disease associations of familial and sporadic glaucoma: the Glaucoma Inheritance Study in Tasmania» *Acta Ophthalmol* 88, 1(2010):70-4.

Higginbotham EJ, Stevens RK, Musch DC, Karp K, Lichter PR, Bergstrom TJ, et al. «Bleb-related endophthalmitis after trabeculectomy with Mitomycin C» *Ophthalmology*, 103 (1996): 650-656.

Holland GN, Earl DT, Wheeler NC, Straatsma BR, Pettit TH, Hepler RS, et al. «Results of inpatient and outpatient cataract surgery» *Ophthalmology*, 99 (1992): 845-52.

Hong S, Lee CS, Seo KY, Seong GJ, Hong YJ. «Effects of topical antiglaucoma application on conjunctival impression cytology specimens» *Am J Ophthalmol*, 142 (2006): 185-6.

Hsu HY, Lindt JT, Tseng L, Miller D. «Ocular flora and their antibiotic resistance patterns in the midwest: A prospective study of patients undergoing cataract surgery.» *Am J Ophthalmol*, 5 (2013): 37-41.

Hsu J, Gerstenblith AT, Garg SJ, Vander JF. «Conjunctival flora antibiotic resistance patterns after serial intravitreal injections without postinjection topical antibiotics» *Am J Ophthalmol* 157 (2014): 514-8.

Hu AY, Bourges JL, Shah SP et al. «Endophthalmitis after pars plana vitrectomy a 20- and 25-gauge comparison» *Ophthalmology* 116 (2009): 1360-5.

Hughes DS, Hill RJ. «Infectious endophthalmitis after cataract surgery» *Br J Ophthalmol*, 78 (1994): 227-232.

Instituto Nacional de Estadística (INE): INEbase/ Entornofísico/ medioambiente/ Meteorología. Fecha consulta: 1 de Mayo de 2015. www.ine.es

Ishibashi T, Yokoi N, Kinoshita S. «Comparison of the short-term effects on the human corneal surface of topical timolol maleate with and without benzalkonium chloride» *J Glaucoma* 45 (2003): 1360-8.

Jaenen N, Baudouin C, Pouliquen P, Manni G, Figueiredo A, Zeyen T. «Ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medications» *Eur J Ophthalmol*, 17 (2007): 341-9.

Jager G, Brinkman C, Van-Tilburg C, Beekhuis W, Joosse M. «Pseudophakic endophthalmitis» *Doc Ophthalmol*, 82 (1992): 109-14.

Jampel HD, Quigley HA, Kerrigan-Baumrind, et al. «Risk factors for late-onset infection following glaucoma filtration surgery» *Arch Ophthalmol* 119 (2001): 1101-8.

Javitt JC, Street DA, Tielsch JM, Wang Q, Kolb MM, Schein O, et al. «National outcomes of cataract extraction; retinal detachment and endophthalmitis after outpatient cataract surgery» *Ophthalmology* 101 (1994): 100-6.

Javitt JC, Vitale S, Canner JK, Street DA, Krakauer H, McBean M, Sommer A. «National outcomes of cataract extraction. Endophthalmitis following inpatient surgery» *Arch Ophthalmol*, 109 (1991): 1085-9.

Jones BR, Andrews BE, Henderson WG, Schofeld PB. «The pattern of conjunctivitis at Moorfields during 1956» *Trans Ophthal Soc UK*, 77 (1957): 291-305.

Kahook MY, Noecker R. «Cuantitative analysis of conjunctival goblet cells after chronic application of topical drops» *Adv Ther*, 25 (2008): 743-51.

Kam JK, Cheng NM, Sarossy M, Allen PJ, Brooks AM. «Nasolacrimal duct screening to minimise post-cataract surgery endophthalmitis» Clin Experiment Ophthalmol, 2013, 3:www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24118663.

Kamalarajah S, Ling R, Silvestri G, Sharma NK, Cole MD, Cran G, et al. «Presumed infectious endophthalmitis following cataract surgery in UK: a case control study» Eye, n° 21 (2007): 580-586.

Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller J, et al. «The Ocular Hypertension Treatments Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma.» Arch Ophthalmol 120 (2002): 701-13.

Kato T, Hayasaka S. «Methicillin resistant Staphylococcus aureus and methicillin resistant coagulase-negative staphylococci from conjunctivas of preoperative patients.» Jpn J Ophthalmol, 42 (1998): 461-5.

Kattan HM, Flynn HW, Pflugfelder SC, Robertson C, Foster RK. «Nosocomial endophthalmitis survey. Current incidence of infection after intraocular surgery» Ophthalmology, 98 (1991): 227-238.

Katz LJ, Cantor LB, Spaeth GL. «Complications of surgery in glaucoma: Early and late bacterial endophthalmitis following glaucoma filtering surgery.» Ophthalmology, 92 (1985): 959-63.

Keay L, Gowe EW, Cassard SD, Tielsch JM, Schein OD. «Postcataract surgery endophthalmitis in the United States. Analysis of the complete 2003 to 2004 medicare database of cataract surgeries» Ophthalmology, 119 (2012): 914-22.

Keilty RA. «The bacterial flora of the normal conjunctiva with comparative nasal culture study» Am J Ophthalmol 13, 10 (1930): 876-9.

Khatib R, Johnson LB, Sharma M, Fakih MG, Canga R, Riederer K. «Persistent Staphylococcus aureus bacteremia: incidence and outcome trends over time» Scan J Infect Dis 41 (2009): 4-9.

Kim SJ, Toma HS. «Antimicrobial resistance and ophthalmic antibiotics. 1 year results of a longitudinal controlled study of patients undergoing intravitreal injections.» Arch Ophthalmol, 129 (2011): 1180-1188.

Kim SJ, Toma HS, Midha NK, Cherney EF, Recchia FM, Doherty TJ. «Antibiotic resistance of conjunctiva and nasopharynx evaluation study: A prospective study of patients undergoing intravitreal injections» Ophthalmology, 117 (2010): 2372-2378.

Koc F, Sen E, Demirbay P, Taskintuna I, Teke MY, Ozdal P, et al. «Factors influencing treatment results in pseudophakic endophthalmitis» Eur J Ophthalmol, 12 (2002): 34-9.

Kocak I, Kocak F, Teker B, Aydin A, Kaya F, Baybora H. «Evaluation of bacterial contamination rate of the anterior chamber during phacoemulsification surgery using an automated microbial detection system» *Int J Ophthalmol* 7, 4 (2014): 686-8.

Kodjikian L, Roques C, Campanac C, Doleans A, Baillif S, Pellon G et al. «Staphylococcus epidermidis biofilms on intraocular lens surface: review of the literature» *J Fr Ophtalmol*, 28 (2005): 224-230.

Kodjikian L, Roques C, Pellon G, Renaud F, Hartman ND, Freney J et al. «Bacterial adhesion to intraocular lenses and endophthalmitis prevention: review of the literature.» *J Fr Ophtalmol*, 29 (2006): 74-81.

Kumar R, Reeves DL, Olson RJ. «Wound complications associated with incision enlargement for foldable intraocular lens implantation during cataract surgery» *J Cataract Refract Surg*, 27 (2001): 224-226.

Kunimoto DY, Das T, Sharma S, Jalali S, Majji AB, Gopinathan V, et al. «Microbiologic spectrum and susceptibility of isolates: part I. Postoperative endophthalmitis.» *Am J Ophthalmol*, 128 (1999): 240-2.

Kunimoto DY, Kaiser RS. «Incidence of endophthalmitis after 20- and 25-gauge vitrectomy» *Ophthalmology* 114 (2007): 2133-7.

Kuppens Ev, De-Jong CA, Stolwijk TR, De-Keizer RJ, Van-Best JA. «Effects of timolol with and without preservative on the basal tear turnover in glaucoma» *Br J Ophthalmol*, 79 (1995): 339-42.

Kuriyan AE, Weiss KD, Flynn HW, Smiddy WE, Berrocal AM, Albin TA, et al. «Endophthalmitis caused by streptococcal species: clinical settings, microbiology, management, and outcomes» *Am J Ophthalmol* 157 (2014): 774-80.

Labbé A, Pauly A, Liang H, Brignole-Baudouin F. «Comparison of toxicological profiles of benzalkonium chloride and polyquaternium-1: an experimental study» *J Ocul Pharmacol Ther*, 22 (2006): 267-78.

Lagrange F. *En Compendio de Oftalmología*, 195-196. Barcelona: Salvat, 1903.

Laporte JR, Vidal X, Ballarín E, Ibáñez L. «Possible association between ocular chloramphenicol and aplastic anemia-the absolute risk is very low» *Br J Clin Pharmacol* 46 (1998): 181-4.

Laupland KB, Ross T, Gregson DB. «Staphylococcus aureus bloodstream infections: risk factors, outcomes, and the influence of methicillin resistance in Calgary, Canada 2000-2006» *J Infect Dis* 198 (2008): 336-43.

Laws DE, Watts MT, Kirkby GR, Lawson J. «Is padding necessary after cataract extraction?» Br J Ophthalmol 73 (1989): 699-701.

Lawson A. «The bacteriology of the normal conjunctival sac, and its practical bearing on the utility of antiseptics in ophthalmic surgery» Br Med J, 2 (1898): 486-7.

Lederer SR, Riedelsdorf G, Schiffl H. «Nasal carriage of meticillin resistant Staphylococcus aureus: The prevalence, patients at risk and the effect of elimination on outcomes among outclinic haemodialysis patients» Eur J Med Res 12 (2007): 284-8.

Lehman OJ, Bunce C, Matheson MM, Maurino V, Khaw PT, Wormald P, et al. «Risk factors for development of post-trabeculectomy endophthalmitis» Br J Ophthalmol, 84 (2000): 1349-53.

Lennette EH, Balows A, Hauster WJ, Truant JP. Manual de Microbiología Clínica. Sociedad Americana de Microbiología. 3ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 1982.

Leong JK, Shah R, McKluskey PJ, Benn RA, Taylor RF. «Bacterial contamination of the anterior chamber during phacoemulsification cataract surgery» J Cataract Refract Surg, 28 (2002): 826-33.

Leung EW, Medeiros FA, Weinreb RN. «Prevalence of ocular surface disease in glaucoma patients» J Glaucoma, 17 (2008): 350-5.

Li J, Morlet N, Ng JQ, Semmens JB, Knuiman MW. «Significant non surgical risk factors for endophthalmitis after cataract surgery» Invest Ophthalmol Vis Sci, 45 (2004): 1321-1328.

Liang H, Baudouin C, Pauly A, Brignole-Baudouin F. «Conjunctival and corneal reactions in rabbits following short and repeated exposure to preservative-free tafluprost, commercially available latanoprost and 0,02% benzalkonium chloride» Br J Ophthalmol, 92 (2008): 1275-1282.

Liesegang TL. «Use of antimicrobials to prevent postoperative infection in patients with cataracts.» Curr Opin Ophthalmol, nº 12 (2001): 68-74.

Lin HC, Chien CW, Hu CC, Ho JD. «Comparison of comorbid conditions between open-angle glaucoma patients and a control cohort: a case-control study» Ophthalmology 117, 11 (2010): 2088-95.

Lin M, Zhang W, Liu Y, Wang L, Ding Y, Wu X et al. «Nosocomial acute-onset postoperative endophthalmitis at a university teaching hospital in China» J Hospital Infection, 79 (2011): 323-7.

Liotet S. «La flore microbienne conjonctivale preoperatoire et sa sensibilité aux antibiotiques.» J Fr Ophtalmol, 2 (1979): 449-57.

Liu GS, Trope GE, Basu PK. «Ultrastructural effects of topical betoptic, batagan, and timoptic on the rabbit corneal endothelium.» J Ocul Pharmacol, 5 (1989): 329-42.

Locatcher-Khorazo D, Carrier-Seagal B. Microbiology of the eye. Saint-Louis: Mosby Company, 1972.

Lopilly Park HY, Kim JH, Lee KM, Park CK,. «Effect of prostaglandin analogues on tear proteomics and expression of cytokines and matrix metalloproteinases in the conjunctiva and cornea» Exp. Eye Res. 94 (2012): 13-21.

Lundstrom M, Wejde G, Stenevi U, Thornburn W, Montan P. «Endophthalmitis after cataract surgery: a nationwide prospective study evaluating incidence in relation to incision type and location» Ophthalmology, 114 (2007): 866-70.

Luzar MA, Cole GA, Faller B, Slingeneyer A, Dah GD, Briat C, et al. «Staphylococcus aureus nasal carriage and infection in patients on coninous ambulatory peritoneal dialysis» N Engl J Med 322 (1990): 505-9.

Madhusudhana KC, Chakraborty P. «The challenge of determining aqueous contamination rate in anterior segment intraocular surgeries» Am J Ophthalmol, 138 (2004): 687-688.

Magliano DJ, Shaw JE, Shortreed SM, Nusselder WJ, Liew D, Barr EL, et al. «Lifetime risk and projected population prevalence of diabetes» Diabetologia 51 (2008): 2179-86.

Major JC, Engelberg M, Flynn HW, Miller D, Smiddy WD, Davis JL. «Staphylococcus aureus endophthalmitis: antibiotic susceptibilities, methicilin resistance and clinical outcome» Am J Ophthalmol, n° 149 (2010): 278-83.

Malkoc-Sen E, Balikoglu-Yilmaz M, Dansuk Z, Aksakal FN, Altinok A, Tuna T, et al. «Effect of chronic topical glaucoma medications on aerobic conjunctival bacteria flora.» Cornea 28, 3 (2009): 266-70.

Malvitte, L, Montange T, Vejux A, Baudouin C, Bron AM, Creuzot-Garcher C, Lizard G. «Measurement of inflammatory cytokines by multicytokine assay in tears of patients with glaucoma topically treated with chronic drugs» Br J Ophthalmol 91 (2007): 29-32.

Mammo ZN, Flanagan JG, James DF, Trope GE. «Generic versus brand-name North American topical glaucoma drops» Can J Ophthalmol 47 (2012): 55-61.

Mandelbaum S, Forster RK, Gelender H, et al. «Late onset endophthalmitis associated with filtering blebs» Ophthalmology 92 (1985): 964-71.

Mao LK, Flynn HW, Miller D, Pflugfelder SC. «Endophthalmitis caused by Staphylococcus aureus.» Am J Ophthalmol, 68 (1993): 584-89.

Martínez-García, Marta. Endoftalmitis postquirúrgica y su relación con la flora conjuntival en pacientes con EPOC. Trabajo para la obtención del Título de Estudios Avanzados. Madrid: Universidad Autónoma de Madrid, 2008.

Martins EN, Alvarenga LS, Höfling-Lima AL, Freitas D, Zorat-Yu MC, Farah ME, et al. «Aerobic bacterial conjunctival flora in diabetic patients.» Cornea, 23 (2004): 136-42.

Martone G, Frezzotti P, Tosi GM, Traversi C, Mittica V, Malandrini A, et al. «An in vivo confocal microscopy analysis of effects of topical antiglaucoma therapy with preservative on corneal innervation and morphology.» Am J Ophthalmol 147 (2009): 725-35.

Masket S. «Is there a relationship between clear corneal cataract incisions and endophthalmitis?» J Cataract Refract Surg, 31 (2005): 643-5.

Matsuo H, Tomita G, Arale M, Suzuki Y, Kaji Y, Obata H, et al. «Histopathological findings in filtering blebs with recurrent blebitis» Br J Ophthalmol 86 (2002): 827.

Maxwell DP, Diamond JG, May DR,. «Surgical wounds defects associated with endophthalmitis» Ophthalmic Surg, 25 (1994): 157-161.

Mayer E, Cadman D, Ewings P, Twomey JM, Gray RH, Claridge KG, et al. «A 10 year retrospective survey of cataract surgery and endophthalmitis in a single eye unit: injectable lenses lower the incidence of endophthalmitis» Br J Ophthalmol, nº 87 (2003): 867-9.

McClellan, KA. «Mucosal defense of the outer eye» Surv Ophthalmol 42, 3 (1997): 233-46.

McNatt J, Allen SD, Wilson LA, Dowell VR. «Anaerobic flora of the normal human conjunctival sac» Arch Ophthalmol, 96 (1978): 1448-1450.

McRae SM, Brown B, Elderhauser HF. «The corneal toxicity of presurgical skin antiseptics» Am J Ophthalmol, 97 (1984): 221-32.

Menikoff J, Speaker M, Marmor M, Raskin E. «A case-control study of risk factors for postoperative endophthalmitis» Ophthalmology, 98 (1991): 1761-8.

Merayo-Llodes J, Riestra AC, Galarte D, Cordovés L, Alfonso JF. Manejo de la endoftalmitis en cirugía de cataratas. Barcelona: Ediciones Mayo, 2014.

Miler DM, Vedula AS, Flynn HW, Miller D, Scott IV, Smiddy WE, et al. «Endophthalmitis cause by Staphylococcus epidermidis: In vitro antibiotic

susceptibilities and clinical outcomes» *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*, nº 38 (2007): 446-451.

Miller B, Ellis PP. «Conjunctival flora in patients receiving immunosuppressive drugs» *Arch Ophthalmol*, 95 (1977): 2012-4.

Miller JJ, Scott IU, Flynn HW, Smiddy WE, Corey RP, Miller D. «Endophthalmitis cause by *Strptococccus pneumoniae*» *Am J Ophthalmol*, 138 (2004): 231-6.

Miller JJ, Scott IU, Flynn HW, Smiddy WE, Newton J, Miller D. «Acute-onset endphthalmitis after cataract surgery (2000-2004): incidence, clinical settings, and visual acuity outcomes after treatment» *Am J Ophthalmol*, 26 (2005): 983-7.

Miño-De-Kaspar H, Chang RT, Singh K, Egbert PR, Blumenkranz MS, Ta CN. «Prospective randomized comparison of 2 different methods of 5% povidone-iodine applications for anterior segment intraouclar surgery» *Arch Ophthalmol* 123, 2 (2005): 161-5.

Miño-De-Kaspar H, Koss MJ, He L, Blumenkranz MS, Ta CN. «Abtibiotic susceptibility of preoperative normal conjunctival bacteria» *Am J Ophthalmol*, 139 (2005): 730-733.

Miño-De-Kaspar H, Shriver EM, Nguyen EV, Egbert PR, Singh K, Blumenkranz MS, et al. «Risk factors for antibiotic-resistant conjunctival bacterial flora in patients undergoing intraocular surgery» *Graeffes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 241 (2003): 730-733.

Miño-De-Kaspar H, Ta CN, Froehlich SJ, Schaller UC, Engelbert M, Klauss, et al. «Prospective study of risk factors for conjunctival bacteria contamination in patients undergoing intraocular surgery» *Eur J ophthalmol*, 19 (2009): 717-722.

Mishima S, Gasset A, Klyce SD, Baum JL. «Determination of tear volume and tear flow» *Invest Ophthalmol* 5 (1966): 264-76.

Mistlberger A, Ruckhofer J, Raithel E, Milller M, Alzner E, Egger SF, et al. «Anterior chamber contamination during cataract surgery with intraocular lens implantation» *J Cataract Refract Surg*, nº 23 (1997): 1064-9.

Moloney TP, Park J. «Microbiological isolates and antibiotic sensitives in culture-proven endophthalmitis: a 15-year review» *Br J Ophthalmol* 98 (2014): 1492-7.

Montan P, Lundstrom M, Stenevi U, Thornburn W. «Endophthalmitis following cataract surgery in Sweden. The 1998 national prospective survey.» *Acta Ophthalmol Scand*, 80 (2004): 258-61.

Montan PG, Koranyi G, Setterquist HE, Stridh A, Philipson BT, Wiklund K. «Endophthalmitis after cataract surgery: risk factors relating to technique and events of the operation and patient history: a retrospective case-control study.» *Ophthalmology*, 105 (1998): 2171-7.

Montan PG, Setterquist H, Marcusson E, Rylander M, Ransjö U. «Preoperative gentamicin eye drops and chlorhexidine solution in cataract surgery. Experimental and clinical results» *Eur J Ophthalmol*, 10 (2000): 286-92.

Montan PG, Wejde G, Koranyi G, Rylander M. «Prophylactic intracameral cefuroxime. Efficacy in preventing endophthalmitis after cataract surgery.» *J Cataract Refract Surg*, 28 (2002): 977-81.

Moore KL, Boscardin WJ, Steinman MA, Schwartz JB. «Age and sex variation in prevalence of chronic medical condition in older residents of U.S. nursing homes» *J Am Geriatr Soc*, 60 (2012): 756-64.

Moshfeghi AA. «Rate of Endophthalmitis After Anti-VGEF Intravitreal Injection.» *Retina Today* 2 (2008): 75-6.

Moshfeghi AA, Rosenfeld PJ, Flynn HW. «Endophthalmitis after intravitreal vascular endothelial growth factor antagonists: a six-year experience at a University referral center» *Retina* 31, nº 4 (2011): 662-8.

Moss SE, Klein R, Klein BE. «Incidence of dry eye in an older population» *Arch Ophthalmol*, 122 (2004): 369-73.

Muniesa MJ, González S, Buetas P, López S, Sánchez C, Matías-Guiu X. «Estudio del epitelio conjuntival de las ampollas filtrantes mediante citología de impresión» *Arch Soc Esp Oftalmol* 89, 6 (2014): 216-21.

Nagaki Y, Hayasaka S, Kadoi C, Matsumoto M, Yanagisawa S, Watanabe K, et al. «Bacterial endophthalmitis after small-incision cataract surgery. Effect of incision placement and intraocular lens type» *J Cataract Refract Surg*, 29 (2003): 20-6.

Nakata K, Inoue Y, Harada J, Maeda N, Watanabe H, Tano Y, et al. «A high incidence of *Staphylococcus Aureus* colonization in the external eyes of patients with atopic dermatitis» *Ophthalmology*, 107 (2000): 2167-71.

Narendran N, Jaycock P, Johnston RL, Taylor H, Adams M, Tole DM, et al. «The cataract national dataset electronic multicentre audit of 55,567 operations: risk stratification for posterior capsule rupture and vitreous loss» *Eye*, 23 (2009): 31-7.

Nassif KF. «Ocular surface defense mechanisms.» En *Infections of the eye*, editado por Hyndiuk RA, Tabbara KF, 35-41. Boston: Little Brown and Company, 1996.

Nentwich MM, Ta CN, Kreutzer TC, Li B, et al. «Incidence of postoperative endophthalmitis from 1990 to 2009 using povidone-iodine but no intracameral antibiotics at a single academic institution» J Cataract Refract Surg 41 (2015): 58-66.

Ng EW, Barrett GD, Bowman R. «In vitro bacterial adherence to hydrogel and polymethyl methacrylate intraocular lenses» J Cataract Refract Surg, 22 (1996): 1331-5.

Ng JQ, Morlet N, Bulsara MK, Semmens JB. «Reducing the risk for endophthalmitis after cataract surgery: population-based nested case-control study: endophthalmitis population study of Western Australia sixth report» J Cataract Refract Surg 33 (2007): 269-80.

Nichols RL. «Classification of surgical wounds and non-operative factors influencing surgical wound infection.» En Decision making in surgical sepsis, editado por Hyslop EN, Bartlett JG Nichols RL, 20-21. Philadelphia: BC Decker Inn, 1991.

Noecker RJ, Herrygers LA, Anwaruddin R. «Corneal and conjunctival changes caused by commonly used glaucoma medications» Cornea, nº 23 (2004):490-6.

Norregaard JC, Thoning H, Bernth-Petersen P, Andersen TF, Javitt JC, Anderson GJ. «Risk of endophthalmitis after cataract extraction: results from the international cataract surgery outcomes study» Br J Ophthalmol, 81 (1997): 102-6.

O'Brien TP, Arshinoff SA, Mah FS. «Perspectives on antibiotics for postoperative endophthalmitis prophylaxis: potential role of moxifloxacin.» J Cataract Refract Surg, 33 (2007): 1790-1800.

Okada AA, Johnson RP, Liles WC, D'Amico DJ, Baker AS. «Endogenous bacterial endophthalmitis . Report of a ten-year retrospective study» Ophthalmology, 101 (1994): 832-8.

Olson RJ. «Reducing the risk of postoperative endophthalmitis.» Surv Ophthalmol, nº 49S (2004): 55-61.

Olson RJ, White GL,. «Preservatives in ophthalmic topical medications: a significant cause of disease.» Cornea, nº 9 (1990): 363-364.

Pache M. «Primary open-angle glaucoma and systemic diseases.» Ophthalmologie 104, 5 (2007): 442-3.

Packer M, Chang DF, Dewey SH, Little BC, Mamalis N, et al. for the ASCRS Cataract Clinical Committee. «Prevention, diagnosis, and management of acute postoperative bacterial endophthalmitis» J Cataract Refract Surg 37 (2011): 1699-1714.

Paimela T, Rhhanen T, Kauppinen A, Marttila L, Salminen A, Kaarniranta K. «The preservative polyquaternium-1 increases cytotoxicity and NF-kappaB linked inflammation in human corneal epithelial cells» *Mol Vis*, 18 (2012): 1189-96.

Pathengay A, Flynn HW Jr, Isom RF, Miller D. «Endophthalmitis outbreaks following cataract surgery: causative organisms, etiologies, and visual acuity outcomes» *J Cataract Refract Surg* 2012; 38 (2012): 1278-82.

Pennisi, E. «Microbial survey of human body reveals extensive variation» *Science*, 336 (2012): 1369-71.

Peral A, Niño-Rueda C, Calvo P, García C. «Análisis cualitativo y cuantitativo de la microflora palpebral y conjuntival: importancia de la higiene palpebral antes de la cirugía ocular» *ARVO. Orlando-Florida (USA)*, 2014. 2771-A0153.

Pérez-Sánchez AI. «Influencia de los tratamientos inmunosupresores sobre la flora conjuntival de pacientes admitidos a cirugía de cataratas. Trabajo para Diploma de Estudios Avanzados.Universidad Autónoma de Madrid» Madrid: Universidad Autónoma de Madrid, 2008.

Pérez-Santonja JJ, Doménech-Candela A, Artola A, Ruiz-Moreno JM, Merayo J. «Introducción a las infecciones corneales» En *Queratitis infecciosas*, editado por Hervás-Harnandis JM Perez-Santonja JJ, 2-3. Madrid: Ergon, 2006.

Perkins RE, Kundsinn RB, Pratt MV, Abrahamsen I, Leibovitz HM. «Bacteriology of normal and infected conjunctiva» *J Clin Microbiol*, 1 (1975): 147-9.

Perry LD, Skaggs C. «Preoperative topical antibiotics and lash trimming in cataract surgery» *Ophthalmic Surg*, 8 (1977): 44-8.

Phillips WB, Tasman Ws. «Postoperative endophthalmitis in association with diabetes mellitus» *Ophthalmology*, 21 (1994): 508-12.

Pijl BJ, Theelen T, Tilanus MA, Rentenaar R, Crama N. «Acute endophthalmitis after cataract surgery: 250 consecutive cases treated at a tertiary referral center in the Netherlands» *Am J Ophthalmol*, 149 (2010): 482-7.

Pisella PJ, Pouliquen P, Baudouin C. «Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative-free glaucoma medications» *Br J Ophthalmol*, 86 (2002): 418-23.

Pitch G, Grehn F. «Classification of filtering blebs in trabeculectomy. Biomicroscopy and functionality» *Curr Opin Ophthalmol* 9 (1998): 2-8.

Poh R, Oh HM, Tan AL. «Epidemiology and clinical outcome of enterococcal bacteraemia in an acute care hospital» *J Infect* 52 (2006): 383-6.

Poulsen EJ, Allingham RR. «Characteristics and risk factors of infections after glaucoma filtering surgery» *J Glaucoma*, 9 (2000): 438-43.

Puliafito CA, Baker AS, Haaf J, Foster CS. «Infectious endophthalmitis. Review of 36 cases.» *Ophthalmology*, 89 (1982): 921-9.

Razeghinejad MR, Fudenberg SJ, Spaeth GL. «The Changing Conceptual basis of Trabeculectomy: A review of Past and Current Surgical Techniques.» *Survey of Ophthalmol* 57, 1 (2012): 1-25.

Recchia FM, Busbee BG, Pearlman RB, Carvalho-Recchia CA, Ho AC. «Changing trends in the microbiological aspects of postcataract endophthalmitis» *Arch Ophthalmol*, 123 (2005): 341-6.

Records RE, Iwen PC. «Experimental bacterial endophthalmitis following extracapsular lens extraction» *Exp Eye Res*, 49 (1989): 723-7.

Reem RE, Van-Balen J, Hoet A, Cebulla CM. «Screening and characterization of staphylococcus aureus from ophthalmology clinic surfaces: a proposed surveillance tool» *Am J Ophthalmol* 157 (2014): 781-7.

Reeves SW, Tielsch JM, Katz J, Bass EB, Schein OD. «A self-administered health questionnaire for the preoperative risk stratification for patients undergoing cataract surgery» *Am J Ophthalmol*, 135 (2003): 599-606.

Riley AK, Malik TY, Grupcheva CN, Fisk MJ, Craig JP, McGhee CN. «The Auckland Cataract Study: comorbidity, surgical techniques, and clinical outcomes in a public hospital service» *Br J Ophthalmol*, 86 (2002): 185-90.

Robin AL, Novack GD, Covert DW, Crockett RS, Marcic TS. «Adherence in glaucoma: object measurements of once-daily and adjunctive medication use» *Am J Ophthalmol* 144 (2007): 533-40.

Rodríguez-Caravaca G, García-Sáenz MC, Villar-del-Campo MC, Andrés-Alba Y, Arias-Puente A. «Incidence of endophthalmitis and impact of prophylaxis with cefuroxime on cataract surgery.» *J Cataract Refract Surg* 39 (2013): 1399–1403.

Romer P. En *Tratado de Oftalmología*, 227. Barcelona: Manuel Marín Ed, 1932.

Romero P, Méndez I, Salvat M, Fernández J, Almena M. «Intracameral cefazolin as prophylaxis against endophthalmitis after cataract surgery» *J Cataract Refract Surg*, nº 32 (2006): 438-41.

Rosha DS, Ng JQ, Morlet N. «Cataract surgery practice and endophthalmitis prevention by Australian and New Zealand ophthalmologists» *Clin Experiment Ophthalmol* 34 (2006): 535-44.

Rossi GC, Tinelli C, Pasinetti GM, Milano G, Bianchi PE. «Dry eye syndrome realted quality of life in glaucoma patients» Eur J Ophthalmol 19 (2009): 572-9.

Rowsey JJ, Newsom DL, Sexton DJ, Harmos WK. «Endophthalmitis: current approaches.» Ophthalmology, 89 (1982): 1055-66.

Rubio, Elisa F. «Climatic influence on conjunctival bacteria of patients undergoing cataract surgery» Eye, n° 18 (2004): 778-84.

Rubio, Elisa F. «Influence of age on conjunctival bacteria of patients undergoing cataract surgery.» Eye, 20 (2006): 447-54.

Rudnisky CJ, Wan D, Weis E. «Antibiotic choice for the prophylaxis of post-cataract extraction endophthalmitis» Ophthalmology 121, 4 (2014): 835-41.

Rummelt W, Boltze HJ, Bialasiewicz AA, Nauman GOH. «Incidence of postoperative bacterial infection after planned intraocular interventions» Klin Mbl Augenheilk, 200 (1992): 178-81.

Sadaka A, Durand ML, Gilmore MS. «Bacterial endophthalmitis in the age of outpatients intravitreal therapies and cataract surgery» Prog Ret Eye Res, 31 (2012): 316-31.

Saint Blancat P, Burucoa C, Boissonnot M, Risse JF. «Recherche d'une contamination bacterienne du liquide intra-oculaire au cours de la chirurgie de la cataracte avec et sans antibioprophilaxie locale.» J Fr Ophthalmol, 18 (1995): 650-5.

Samad A, Salomon LD, Miller MA, Mendelson J. «Anterior chamber contamination after uncomplicated phacoemulsification and intraocular lens implantation» Am J Ophthalmol, 208 (1995): 143-150.

Schaumberg DA, Sullivan DA, Buring JE, Dana MR. «Prevalence of dry eye syndrome among US women.» Am J Ophthalmol, 136 (2003): 318-326.

Schein OD. «Prevention of endophthalmitis after cataract surgery: making the most of the evidence» Ophthalmology, 114 (2007): 831-832.

Schimmel AM, Miller D, Flynn RW. «Endophthalmitis isolates and antibiotics susceptibilities: A 10-year review of culture provide cases» Am J Ophthalmol, 156 (2013) 50-2

Schlegel L, Chaumel C, Quersnot S, Pean Y, Scat Y. «Étude rétrospective de la prévalence et de la sensibilité aux antibiotiques des bactéries isolées des prélèvements oculaires» J Fr Ophtalmol 18 (1995): 250-8.

Schmiert JK, Covert DW. «Characteristics of respondents with glaucoma and dry eye in a national panel survey» Clin Ophthalmol, 3 (2009): 645-50.

Schmitz S, Dick H, Krummenauer F, Pfeiffer N. «Endophthalmitis in cataract surgery: results of a German survey» *Ophthalmology*, 106 (1999): 1869-77.

Scott I, Flynn H, Freuer W. «Endophthalmitis after secondary intraocular lens implantation: A case-report study» *Ophthalmology*, 102 (1995): 1925-31.

Scott IU, Flynn HW Jr, Dev S, Shaikh S, Mittra RA, Arevalo JF et al. «Endophthalmitis after 25-gauge and 20-gauge pars plana vitrectomy: incidence and outcomes» *Retina* 28 (2008): 138-42.

Scott IU, Ioo RH, Flynn HW, Miller D. «Endophthalmitis caused by *Enterococcus faecalis*: antibiotic selection and treatment outcomes» *Ophthalmology*, 110 (2003): 1573-7.

Seal DV, Wright P, Ficker L. «Placebo controlled trial of fusidic acid gel and oxytetracyclin for recurrent blefaritis and rosacea» *Br J Ophthalmol*, 79 (1995): 42-5.

Seppälä H, Al-Juhaish M, Järvinen H, Laitinen R, Huovinen P. «Effect of prophylactic antibiotics on antimicrobial resistance of viridans streptococci in the normal flora of cataract surgery patients» *J Cataract Refract Surg*, 30 (2004): 307-315.

SERV. «Endoftalmitis Infecciosa. Guías de Práctica Clínica de la SERV.» Sociedad Española de Retina-Vítreo (SERV). 2011.

Sheng Y, Sun W, Gu Y, Lou J, Liu W. «Endophthalmitis after cataract surgery in China» *J Cataract Refract Surg*, 37 (2011): 1715-22.

Sherwood DR, Rich WJ, Jacob JS, Hart RJ, Fairchild YL. «Bacterial contamination of intraocular and extraocular fluids during extracapsular cataract extraction» *Eye*, 3 (1989): 308-12.

Shorstein NH, Winthrop KL, Herrinton LJ. «Decreased postoperative endophthalmitis rate after institution of intracameral antibiotics in a Northern California eye department.» *J Cataract Refract Surg* 39 (2013): 8-14.

Shoss BL, Tsai LM. «Postoperative care in cataract surgery» *Curr Opin Ophthalmol* 24, 1 (2013): 66-73.

Singer TR, Isenberg SJ, Apt L. «Conjunctival anaerobic and aerobic bacterial flora in paediatric versus adult subjects» *Br J Ophthalmol*, 72 (1988): 448-51.

Singh A, Chen JA, Stewart JM. «Ocular surface fluid contamination of sutureless 25-gauge vitrectomy incisions» *Retina* 28 (2008): 553-7.

Smith CH. «Bacteriology of the healthy conjunctiva» *Br J Ophthalmol*, 38 (1954): 719-26.

Soltau JB, Rotman RF, Budenz DL, et al. «Risk factors for glaucoma filtering bleb infections» Arch Ophthalmol 118 (2000): 338-42.

Somani S, Grinbaum A, Slomovic AR. «Postoperative endophthalmitis: incidence, predisposing surgery, clinical course and outcome» Can J Ophthalmol, 32 (1997): 303-310.

Soriano ES, Nishi M. «Endophthalmitis: incidence and prevention» Curr Opin Ophthalmol, 16 (2005): 65-70.

Speaker MG, Menikoff JA. «Prophylaxis of endophthalmitis with topical povidone-iodine» Ophthalmology 98, 12 (1991): 1769-75.

Speaker MG, Milch FA, Shah MK, Eisner W, Kreiswirth BN. «Role of external bacterial flora in the pathogenesis of acute postoperative endophthalmitis» Ophthalmology 98, 5 (1991): 639-50.

Starr MB, Lally JM. «Antimicrobial prophylaxis for ophthalmic surgery» Survey Ophthalmol, 39 (1995): 485-501.

Staudenmaier C. «Current views on the prevention of postoperative infectious endophthalmitis» Can J Ophthalmol, 32 (1997): 297-302.

Stead RE, Mokashi A, Maharajan S. «Obviating endophthalmitis after cataract surgery: the role of the paracentesis» Arch Ophthalmol 130, 7 (2012): 950-1.

Stein JD, Grossman DS, Mundy KM, Sugar A, Sloan FA. «Severe adverse events after cataract surgery among medicare beneficiaries.» Ophthalmology, 118 (2011): 1716-23.

Stoeckle M, Kaech C, Trampuz A, Zimmerli W. «The role of diabetes mellitus in patients with bloodstream infections» Swiss Med Wkly 138 (2008): 512-9.

Stone JL, Robin AL, Novack GD, Covert DW, Cagle GD. «An objective evaluation of eyedrop instillation in patients with glaucoma» Arch Ophthalmol 127 (2009): 732-6.

Stonecipher KG, Parmley VC, Jensen H, Rowsey J. «Infectious endophthalmitis following sutureless cataract surgery» Arch phthalmol, 109 (1991): 1562-3.

Sunatic-Megevand G, Pournaras CJ. «Current approach to postoperative endophthalmitis» Br J Ophthalmol, 81 (1997): 1006-15.

Suto C, Morinaga M, Yagi T, Tsuji C, Toshida H. «Conjunctival sac bacterial flora isolated prior to cataract surgery.» Infect Drug Resist, n° 5 (2012): 37-41.

Suzuki T, Uno T, Kawamura Y, Joko T, Ohashi Y. «Postoperative low-grade endophthalmitis caused by biofilm-producing coccus bacteria attached to

posterior surface of Intraocular lenses» J Cataract Refract Surg, 31 (2005): 2019-20.

Ta CN, He L, Miño-De-Kaspar H. «In vitro antibiotic susceptibility of preoperative normal conjunctival bacteria » Eye, 23 (2009): 559-60.

Taban M, Behrens A, Vewcomb RL, Nobe MY, Saedi G, Sweet PM, et al. «Acute endophthalmitis following cataract surgery: a sistematic review of the literature» Arch Ophthalmol, 123 (2005): 613-620.

Taban M, Sarayba MA, Ignacio TS, Behrens A, McDonnell PJ. «Ingress of India ink into the anterior chamber through sutureless clear corneal cataract wounds» Arch Ophthalmol 123, 5 (2005): 643-8.

Taban M, Ventura AA, Sharma S, Kaiser PK. «Dynamic evaluation of sutureless vitrectomy wounds: an optical coherence tomography and histopathology study» Ophthalmology 115, 12 (2008): 2221-8.

Tan CS, Wong HK, Yang FP. «Epidemiology of postoperative endophthalmitis in an Asian population: 11-year incidence and effect of intracameral antibiotic agents» J Cataract Refract Surg, 38 (2012): 425-30.

Tervo T, Ljunberg P, Kautiainen T, Puska P, Lehto I, Raivio, et al. «Prospective evaluation of external ocular microbial growth and aqueous humor contamination during cataract surgery» J Cataract Refract Surg, 25 (1999): 165-71.

The Endophthalmitis Vitrectomy Study. «Microbiological factors and visual outcome in the Endophthalmitis Vltrectomy Study» Am J Ophthalmol, 122 (1996): 111-24.

The Royal College of Ophthalmologists Scientific Department. Cataract Surgery Guidelines. London: The Royal College of Ophthalmologists, 2010.

Tripathi BJ, Tripathi RC, Kolli SP. «Cytotoxicity of ophthalmic preservatives on human corneal epithelium» Lens Eye Toxic Res, 9 (1992): 361-75.

Uusitalo H, Kaarnirante K, Ropo A. «Pharmacokinetics, efficacy and safety profiles of preserved and preservative-free tafluprost in healthy volunteers» Acta ophthalmol Suppl (Oxf) 242 (2008): 7-13.

Vaede D, Baudouin C, Warnet JM, Brignole-Baudouin F. «Les conservateurs des collyres: vers une prise de conscience de leur toxicité» J Fr Ophtalmol, 33 (2010): 505-24.

Vafidis GC, Marsh RJ, Stacy AR. «Bacterial contamination of intraocular lens surgery» Br J Ophthalmol, 68 (1984): 520-3.

Vallas V, Stapleton F, Wicox MD. «Bacterial invasion of corneal epithelial cells» *Aus N Z J Ophthalmol*, 27 (1999): 228-230.

Van Santvliet L, Ludwig A. «Determinants of eye drop size» *Surv Ophthalmol* 49 (2004): 197-213.

Von Thun und Hohenstein-Blaul N, Funke S, Grus FH. «Tears as a source of biomarkers for ocular and systemic diseases» *Experimental Eye Research* 117 (2013): 126-37.

Waddell TK, Rotsein OD. «Antimicrobial prophylaxis in surgery: Committee on antimicrobial agents. Canadian Infectious Disease Society» *Can Med Assoc J*, n° 151 (1994): 925-31.

Walker CB, Claone CM. «Incidence of conjunctival colonization by bacteria capable of causing postoperative endophthalmitis» *J R Soc Med*, 79 (1986): 520-1.

Wallin O, Al-Ahramy AM, Lundstrom M, Montan P. «Endophthalmitis and severe blebitis following trabeculectomy. Epidemiology and risk factors; a single-centre retrospective study» *Acta Ophthalmol*, 11 (2013): Epub. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24020653

Wallin T, Parker J, Jin Y, Kafalopoulos G, Olson R. «Cohort study of 27 cases of endophthalmitis in a single institution» *J Cataract Refract Surg* 4, 31 (2005): 735-41.

Wejde G, Montan P, Lundstrom M, Stenevi U, Thorburn W. «Endophthalmitis following cataract surgery in Sweden: national prospective survey 1999-2001» *Acta Ophthalmol Scand*, 83 (2005): 7-10.

Wejde G, Samolov B, Seregard S, et al. «Risk factors for endophthalmitis following cataract surgery: a retrospective case-control study» *J Hosp Infect* 61 (2005): 251-6.

West ES, Behrens A, McDonnell PJ, Tielsch JM, Schein OD. «The incidence of endophthalmitis after cataract surgery among the US Medicare population increased between 1994 and 2001» *Ophthalmology*, 112 (2005): 1388-94.

Wheeler DT, Slager DR, Weakley DR. «Endophthalmitis following pediatric intraocular surgery for congenital cataracts and congenital glaucoma» *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 29 (1992): 139-41.

Wilcox MD. «Characterization of the normal microbiota of the ocular surface» *Exp Eye Res* 117 (2013): 99-105.

Williams DL, Gills JP. «Infectious endophthalmitis following sutureless cataract surgery» *Arch Ophthalmol*, 110 (1992): 913.

Wilson FM. «Causes and prevention of endophthalmitis.» *Int Ophthalmol Clin*, 27 (1987): 67-73.

Wolner B, Liebmann JM, Sassani JW, Ritch R, Speaker M, Marmor M. «Late bleb-related endophthalmitis after trabeculectomy with adjunctive 5-fluorouracil» *Ophthalmology*, 98 (1991): 1053-60.

Wong MY. «Morphology of clear cataract incisions» *Ophthalmology*, 111 (2004): 849.

Wong T, Chee SP. «Risk factors of acute endophthalmitis after cataract extraction: a case-control study in Asian eyes» *Br J Ophthalmol*, 88 (2004): 29-31.

Wong T, Chee SP. «The epidemiology of acute endophthalmitis after cataract surgery in an Asian population» *Ophthalmology*, 111 (2004): 699-705.

Wong T, Zhou L, Li J, Tong L, Zhao SZ, Li XR, et al. «Proteomic profiling of inflammatory signaling molecules in the tears of patients on chronic glaucoma medication» *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52 (2011): 7385-91.

Wu R, Wang JJ, Mitchell P, Lamoureux EL, Zheng Y, Rochtchina E, et al. «The Singapore malay eye study. Smoking, socioeconomic factors, and eye-related cataract» *Arch Ophthalmol*, 128 (2010): 1029-35.

Wykoff CC, Parrott MB, Flynn HW, Shi W, Miller D, Alfonso EC. «Nosocomial acute-onset postoperative endophthalmitis at a university teaching hospital (2002-2009)» *Am J Ophthalmol* 150, 3 (2010): 392-8.

Xu L, You QS, Wang YX, Jonas JB. «Associations between gender, ocular parameters and diseases: the Beijing Eye study» *Ophthalmic Res*, 45 (2011): 197-203.

Yamamoto T, Sawada A, Mayama C, Araie M, Ohkubo S, Sugiyama K, et al. «The 5-Year Incidence of Bleb-Related Infection and Its Risk Factors after Filtering Surgeries with Adjunctive Mitomycin C» *Ophthalmology* 121 (2014): 1001-6.

Ye T, Chen W, Congdon N, Liu Y. «Increase in microbial contamination risk with compression of the lid margin in eyes having cataract surgery» *J Cataract Refract Surg* 40 (2014): 1377-81.

Yoder DM, Scott IU, Flynn HW, Miller D. «Endophthalmitis caused by *Haemophilus influenzae*» *Ophthalmology*, 111 (2004): 2023-6.

Zahid S, Musch DC, Niziol LM, Lichter P. «Risk of Endophthalmitis and Other Long-Term Complications of Trabeculectomy in the Collaborative Initial

Glaucoma Treatment Study (CIGTS)» Am J Ophthalmol, 2012. Epub: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2012.10.017>.

Zegans ME, Van-Gelder RS. «Considerations in Understanding the Ocular Surface Microbiome» Am J Ophthalmol 158, 3 (2014): 441-2.

Zell K, Engelmann K, Bialasiewicz AA, Richarg G. «Endophthalmitis after cataract surgery; predisposing factors, infectious agents and therapy» Ophthalmology, 97 (2000): 257-63.

Zimmerman TJ, Hahn SR, Gelb L, Tan H, Kim EE. «The impact of ocular adverse effects in patients with topical prostaglandin analogs: changes in prescription patterns and patient persistence» J Ocul Pharmacol Ther 25 (2009): 145-52.

RELACIÓN DE TABLAS

-INTRODUCCIÓN:

TABLA 1 Riesgo de EP. Factores endógenos

TABLA 2 Riesgo de EP. Factores exógenos

TABLA 3 Espectro bacteriano conjuntival

-MATERIAL Y MÉTODOS

TABLA 4 Definición de las variables en relación con las enfermedades
sistémicas coexistentes

TABLA 5 Tabla de recogida de datos.
Datos comunes Grupo de Estudio (GE) y Grupo Control (GC)

TABLA 6 Tabla de recogida de datos.
Datos específicos Grupo de Estudio (GE)

-RESULTADOS

TABLA 7 Grupo de Estudio para el análisis de la flora bacteriana

TABLA 8 Co-morbilidades. Regresión logística uni y multivariante

TABLA 9 Prevalencia bacteriana de pacientes. Grupo 1 (GE 1)

TABLA 10 Prevalencia bacteriana de pacientes. Grupo 2 (GE 2)

TABLA 11 Prevalencia bacteriana de pacientes. Grupo Control (GC)

TABLA 12	Flora bacteriana conjuntival. GC vs GE1. Univariante
TABLA 13	Flora bacteriana conjuntival. GC vs GE1. Multivariante
TABLA 14	Flora bacteriana conjuntival. GC vs GE1. Univariante
TABLA 15	Flora bacteriana conjuntival. GC vs GE2. Multivariante
TABLA 16	Flora bacteriana conjuntival. GE1 vs GE2. Univariante
TABLA 17	Flora bacteriana conjuntival. GE1 vs GE2. Multivariante
TABLA 18	Prevalencia bacteriana según número de instilaciones (I)
TABLA 19	Prevalencia bacteriana según número de instilaciones (II)
TABLA 20	Prevalencia bacteriana según número de instilaciones (III)
TABLA 21	Prevalencia bacteriana según número de envases
TABLA 22	Prevalencia bacteriana según número de principios activos
TABLA 23	Prevalencia bacteriana según duración del tratamiento (I)
TABLA 24	Prevalencia bacteriana según duración del tratamiento (II)
TABLA 25	Prevalencia bacteriana según duración del tratamiento (III)
TABLA 26	Prevalencia bacteriana según cantidad estimada de BAK
TABLA 27	Efecto de las variables del tratamiento sobre la flora conjuntival
TABLA 28	Prevalencia bacteriana. Casos pre y post cirugía filtrante
TABLA 29	Prevalencia bacteriana. Casos con y sin BAK

RELACIÓN DE FIGURAS

-INTRODUCCIÓN:

FIGURA 1 Tratados de Oftalmología de F.Lagrange y P. Romer

FIGURA 2 Bacterias en métodos habituales de cultivo

FIGURA 3 Métodos de toma de muestra

FIGURA 4 Ampollas de filtración post-cirugía de glaucoma

FIGURA 5 Ampollas de filtración de alto riesgo

-MATERIAL Y MÉTODOS

FIGURA 6 Grupo de Estudio. Proceso

FIGURA 7 Grupo de estudio. Operados / No operados de glaucoma

-RESULTADOS

FIGURA 8 Diagrama de flujo. Grupo de estudio (I)

FIGURA 9 Diagrama de flujo. Grupo de Estudio (II)

FIGURA 10 Grupo de Estudio pre y post cirugía de glaucoma

FIGURA 11 Grupo libre de conservantes

FIGURA 12 Grupo de Estudio 1. Edad.

FIGURA 13 Grupo de Estudio 1. Tipo de glaucoma

FIGURA 14 Grupo de Estudio 1. Duración del tratamiento

FIGURA 15 Grupo de Estudio 1. Número de instilaciones aplicadas

FIGURA 16 Grupo de Estudio 1. Número de envases necesarios

FIGURA 17 Grupo de estudio 1. Número de principios activos

FIGURA 18 Grupo de Estudio 1. Tipo de tratamiento. Presentaciones

FIGURA 19 Grupo de Estudio 1. Tipo de tratamiento. Grupos terapéuticos

FIGURA 20 Grupo de Estudio 2. Edad.

FIGURA 21 Grupo de Estudio 2. Tipo de glaucoma

FIGURA 22 Grupo de Estudio 2. Duración del tratamiento

FIGURA 23 Grupo de Estudio 2. Número de instilaciones aplicadas

FIGURA 24 Grupo de Estudio 2. Número de envases necesarios

FIGURA 25 Grupo de estudio 2. Número de principios activos

FIGURA 26 Grupo de Estudio 2. Tipo de tratamiento. Presentaciones

FIGURA 27 Grupo de Estudio 2. Tipo de tratamiento. Grupos terapéuticos

FIGURA 28. Grupo de Estudio 2. Número de cirugías antiglaucomatosas

FIGURA 29 Edad. Grupos de Estudio y Grupo Control

FIGURA 30 Grupo de Estudio 1- Grupo Control. Género y ojo

FIGURA 31 Grupo de Estudio 2- Grupo Control. Género y ojo

FIGURA 32 Grupo de Estudio 1-Grupo de Estudio 2. Género, ojo, cristalino

FIGURA 33 Grupo de Estudio 1-Grupo de Estudio 2. Edad por décadas

FIGURA 34 Grupo de Estudio 1-Grupo de Estudio 2. Número de principios

FIGURA 35 Grupo de Estudio 1-Grupo de Estudio 2. Número de instilaciones

FIGURA 36 Grupo de Estudio 1-Grupo de Estudio 2. Número de envases

FIGURA 37 Grupo de Estudio 1-Grupo de Estudio 2. Duración del tratamiento

FIGURA 38 G. Estudio 1 - G. Estudio 2. Tratamiento. Presentaciones

FIGURA 39 G. Estudio 1 - G. Estudio 2. Tratamiento. Grupos terapéuticos

-DISCUSIÓN:

FIGURA 40: Temperatura media de Madrid (2006-2014)